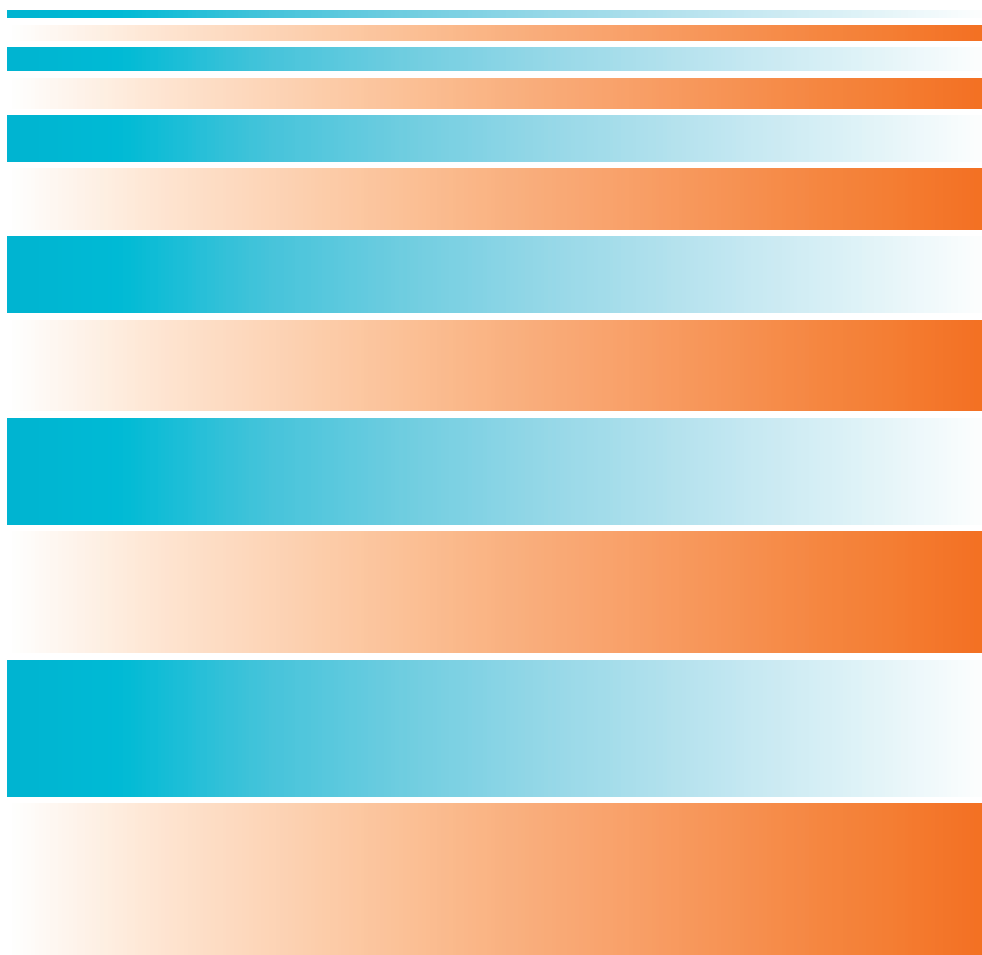


Manual de diagnóstico y terapéutica en **neumología**

3ª Edición



José Gregorio Soto Campos



Manual de diagnóstico
y terapéutica en
neumología

3ª Edición

Coordinador

José Gregorio Soto Campos

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca. Algunas de las referencias que, en su caso se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos, pueden no ser acordes en su totalidad con la correspondiente Ficha Técnica aprobada por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.

Obra realizada con la colaboración de laboratorios AstraZeneca.

Esta obra puede contener información de medicamentos o indicaciones no autorizadas en España. Consulte la Ficha Técnica autorizada antes de prescribir un medicamento.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2016 NEUMOSUR
Virgen de la Cinta 21. Edificio Presidente B-2, 11º C. 41011. Sevilla

Edita: ERGON
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-16270-89-7
Depósito Legal: M-4154-2016

Autores

Acosta Bazaga, Eva

Servicio de Neumología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Alcázar Navarrete, Bernardino

Servicio de Neumología. Área Integrada de Gestión de Medicina. Hospital de Alta Resolución de Loja. Agencia Pública Empresarial Sanitaria Hospital de Poniente. Granada.

Álfageme Michavila, Inmaculada

F.E.A. Neumología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Álvarez Gutiérrez, Francisco Javier

Unidad de Asma. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias (UMQER). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Antona Rodríguez, M^a José

F.E.A. Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

Arenas Gordillo, Manuel

Facultativo Especialista de Neumología. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Consorcio Sanitario Público del Aljarafe (Sevilla).

Ariza Toledo, M^a Agustina

Unidad de Gestión Clínica ORL. Hospital de Especialidades de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Arnedillo Muñoz, Aurelio

UGC de Neumología y Alergia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Asensio Cruz, M^a Isabel

Médico Adjunto de la Unidad de Sueño. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Ayerbe García, Rut

Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

Badillo Melgar, Ana Gloria

Sección de Neumología. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

Bernal Rosique, M^a Salvadora

Médico de Familia. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Bioque Rivera, Juan Carlos

F.E.A. de Neumología. Hospital Infanta Margarita. Cabra (Córdoba).

Cabrera César, Eva

Médica Residente de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Cabrera Galán, Carmen

UGC Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Calvete Cadenas, Julio

UGC Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Calvo Bonachera, José

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Campos Rodríguez, Francisco

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Caballero Eraso, Candelaria

Médico Adjunto de la Unidad de Sueño. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Carboneros de la Fuente, Francisco J.

UGC de Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Carmona Bernal, Carmen

Médico Adjunto de la Unidad de Sueño. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Carmona García, Rocío

UGC de Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Carrasco Fuentes, Guadalupe

Médico Residente. UGC Cirugía Torácica y Traspante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Casado Miranda, Estefanía

Unidad de Tabaquismo. U.G.C.M.Q de Enfermedades Respiratorias. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Casas Maldonado, Francisco

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

Cejudo Ramos, Pilar

F.E.A. de Rehabilitación y Medicina Física. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Cobos Ceballos, M^a Jesús

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Conde Valero, Alicia

F.E.A. Neumología. Complejo Hospitalario Ciudad de Granada.

Contreras González, Montserrat

F.E.A. Neumología. Hospital de Torrecárdenas. Almería.

Cortés Caballero, Alicia

UGC de Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Cosano Povedano, Andrés

Jefe de Servicio de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Cosano Povedano, Javier

F.E.A. de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Cruz Rueda, Juan José

Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

de la Cruz Castro, Nilda Patricia

UGC de Neumología. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

del Castillo Otero, Daniel

UGC de Neumología. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

del Cuvillo Bernal, Alfonso

Unidad de Gestión Clínica ORL. Hospital de Especialidades de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Disdier Vicente, Carlos

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Domenech del Río, Adolfo

Neumología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Dorado Galindo, Antonio

Neumología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Elías Hernández, Teresa

F.E.A. Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Entrenas Castillo, Marta

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Entrenas Costa, Luis Manuel

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Escribano Dueñas, Ana Milagrosa

Sección de Neumología. Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga).

Espíldora Hernández, Francisco

Servicio de Neumología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Espinosa Jiménez, Dionisio

UGC Neumología, Alergia y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Esteban Amarilla, Cristina

F.E.A. Neumología. Servicio de Neumología. Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Fernández Aguirre, Carmen

Servicio Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Fernández Cantón, Inmaculada

Facultativo Especialista de Oncología Médica. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Fernández de Córdoba Gamero, Javier

Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

Ferrer Galván, Marta

Unidad de Asma. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias (UMQER). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Feu Collado, Nuria

F.E.A. Neumología. Servicio de Neumología. Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Fulgencio Delgado, Ana

Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

García Cuesta, Aida

UGC de Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

García García, M^a del Carmen

F.E.A. Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

García Gómez, Francisco

UGC Neumología, Alergia y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

García Hidalgo, Antonio

Sección de Neumología. Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz).

García Jiménez, José Domingo

F.E.A. de Neumología. Hospital de Alta Resolución de Utrera. Utrera (Sevilla). Agencia Sanitaria Pública Bajo Guadalquivir. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

García López, Paulina

F.E.A. Neumología Hospital de Torrecárdenas. Almería.

García Montesinos, Rafael

F.E.A. de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

García Polo, Cayo

UGC de Neumología y Alergia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

García Rueda, Marcos

Unidad de Tabaquismo. U.G.C.M.Q de Enfermedades Respiratorias. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Gaspar García, Inmaculada

Unidad de Neumología. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella (Málaga).

Gil Muñoz, Francisco Luis

F.E.A. de Neumología. Hospital de Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real). Servicio de Salud de Castilla la Mancha.

Gómez Vizcaíno, M^a Teresa

Servicio de Neumología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. Universidad de Extremadura.

Guamán Arcos, Hugo Darío

Médico Residente. UGC Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Gutiérrez Lara, José Antonio

Servicio de Neumología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. Universidad de Extremadura.

Hernández Borje, Jacinto

F.E.A. Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

Herrero Burgos, José Luis

Facultativo Especialista de Oncología Médica. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Hidalgo Sanjuán, M^a Victoria

F.E.A. Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Hilares Vera, Jessica

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Ignacio Barrios, Victoria M.

Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

Illana Wolf, Jennifer

UGC Neumología, Alergia y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Jara Palomares, Luis

F.E.A. de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Jiménez Gálvez, Gonzalo

UGC de Neumología y Alergia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Jiménez Orozco, Encarnación

Directora UGC Oncología Médica. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Jimeno Galván, M^º Rocío

Sección de Neumología. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

Jurado Gámez, Bernabé

F.E.A. Neumología. Servicio de Neumología. Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Lacarcel Bautista, Celia

UGC Neumología. Complejo Hospitalario de Jaén.

León Jiménez, Antonio

UGC de Neumología, Alergia y Cirugía de Torácica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

López López, María

UGC Neumología. Complejo Hospitalario de Jaén.

López-Campos Bodineau, José Luis

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Luque Crespo, Estefanía

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Marín Barrera, Lucía

MIR Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Márquez Martín, Eduardo

F.E.A. de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Márquez Pérez, Francisca Lourdes

Servicio de Neumología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. Universidad de Extremadura.

Martín Bote, Silvia

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Martín Juan, José

Unidad de Endoscopia Respiratoria. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Martín Villasclaras, Juan José

Neumología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Maza Ortega, Carmen

UGC de Neumología. Hospital Puerto Real. Cádiz.

Medina Gallardo, Juan Francisco

Neumología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla Menor Almagro, Raúl. UGC de Reumatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Millán González, M^º Carmen

UGC de Neumología-Alergia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Mira Escartí, Vicente

Unidad de Gestión Clínica ORL. Hospital de Especialidades de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Montás Lorenzo, Ana Carolina

UGC Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Montoro Ballesteros, Francisca

F.E.A. Neumología. Servicio de Neumología. Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Morales Morales, José María

UGC de Neumología. Hospital Puerto Real. Cádiz.

Moreno Casado, Paula

Médico Adjunto. UGC Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Muñoz Cabrera, Luis

F.E.A. de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Muñoz Zara, Pilar

Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

Navascúes Martínez, Emilia

F.E.A. Neumología. Complejo Hospitalario Ciudad de Granada.

Olveira Fuster, Casilda

Servicio de Neumología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Unidad de Fibrosis Quística y BQ. IBIMA (Instituto de Investigación Biomédica de Málaga). Universidad de Málaga.

Ordóñez Dios, Isabel M^a

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Ortega Ruiz, Francisco

F.E.A. de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Otero Candelera, Remedios

F.E.A. de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Padilla Galo, Alicia

Unidad de Neumología de la Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella (Málaga).

Páez Codeso, Francisco

Neumología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Palma Otero, Miguel Ángel

F.E.A. Neumología Hospital de Torrecárdenas. Almería.

Palomares Muriana, Ana M^a

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Pereira Vega, Antonio

Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

Pérez Chica, Gerardo

UGC Neumología. Complejo Hospitalario de Jaén.

Pérez Grimaldi, Francisco

UGC Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Pérez Tejero, Dolores

F.E.A. de Neumología. Hospital Infanta Margarita. Cabra (Córdoba).

Piñel Jiménez, Lorena

Médica Residente de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Poyato González, Bartolome

F.E.A. de Neumología. Hospital Infanta Margarita. Cabra (Córdoba).

Rebolledo Molina, Sofía

UGC Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Redel Montero, Javier

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Reina Marfil, Nuria

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Reina Zoilo, Juan José

UGC Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Reyes Núñez, Nuria

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Reyes Atienza, Fátima

Laboratorio de Inmunología de la UGC de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Rodríguez Blanco, Ignacio

Neumología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Rodríguez Matute, Consolación

Servicio de Neumología. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Sevilla.

Rodríguez Portal, José Antonio

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Rodríguez Gutiérrez, Juan Francisco

Laboratorio de Inmunología de la UGC de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Rojas Villegas, Josefa

Psicóloga. Técnico de Promoción de Salud. UGC de Promoción, Prevención y Vigilancia de la Salud. AGS Norte de Cádiz.

Romero Falcón, Auxiliadora

Unidad de Asma. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias (UMQER). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Romero Palacios, Pedro J.

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Romero Romero, Beatriz

Unidad de Endoscopia Respiratoria. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Ruiz Iturriaga, Luis Alberto

Neumología. Hospital Universitario de Cruces. Vizcaya.

Ruiz Martín, Alicia

Médica Residente de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Sáez Roca, Germán

Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Salvatierra Velázquez, Ángel

Jefe Servicio y Director. UGC Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Sánchez Armengol, Ángeles

Médico Adjunto de la Unidad de Sueño. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Sánchez Bommatty, Mercedes

Neumología. Hospital Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real).

Sánchez Gómez, Jesús Fernando

Neumología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Sánchez López, Verónica

Unidad de Asma. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias (UMQER). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Sánchez Osuna, Lourdes

F.E.A. de Neumología. Hospital Infanta Margarita. Cabra (Córdoba).

Santos Luna, Francisco

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Santos Morano, Juan

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Sanz Cabrera, Amparo

F.E.A. Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

Segado Soriano, Alejandro

F.E.A. de Neumología. Hospital Infanta Margarita. Cabra (Córdoba).

Solier López, Aurora

MIR Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Soto Campos, José Gregorio

UGC de Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Soto Rojas, J. Gregorio

Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla

Soto Rojas, Pilar

Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

Tabernero Huguet, Eva

Neumología. Hospital Universitario de Cruces. Vizcaya.

Tirado Conde, Gema

UGC de Neumología. Hospital Puerto Real. Cádiz.

Triviño Ramírez, Ana Isabel

UGC Neumología, Alergia y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Vaquero Barrios, José Manuel

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Vargas Romero, Javier

Radiodiagnóstico. Hospital SAS Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera (Cádiz).

Vázquez Gandullo, Eva

Sección de Neumología. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

Velasco Garrido, José Luis

Servicio Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Vera Sánchez, M^a Carmen

Médica Residente de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Vicente Baz, David

UGC Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Agradecimientos

Hace ya 10 años del nacimiento de la primera edición del *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*, que surgió como una necesidad de ofrecer un instrumento a los futuros residentes que pasaran por nuestra Unidad una vez conseguida la acreditación para formarlos en Jerez. Realmente esto no hubiera sido posible sin la inestimable ayuda de AstraZeneca, empresa que me ha apoyado y acompañado en todas las ediciones, y el patrocinio de NEUMOSUR.

Recuerdo que cuando comenzamos nuestra andadura en la especialidad, una de las primeras indicaciones que recibimos es hacemos socios de NEUMOSUR y SEPAR, en este orden. Posiblemente nuestra Sociedad nos hace dar nuestros primeros pasos en el mundo de la ciencia, como primeros autores de comunicaciones a Congresos, nuestras primeras publicaciones y nos da la posibilidad de adentrarnos en su organización como miembros de diferentes áreas de trabajo y acceder a la junta directiva dándonos acceso a experiencias únicas en la organización de ayudas a

la investigación y gestión del conocimiento. Todo ello es posible con un poco de ilusión y cierto amor por nuestra profesión y por eso animo a los neumólogos y cirujano torácicos noveles a integrarse en nuestra Sociedad para mejorar su desarrollo profesional.

Efectivamente todas estas cualidades están dentro de nosotros y solo falta desarrollarlas. Para ello hay que contar con ayudas, indudablemente la de todos los compañeros que han accedido a colaborar de nuevo en esta obra de forma casi automática y desinteresada, a los que agradezco mucho su trabajo, pero fundamentalmente quiero dedicar este manual a mi mujer, Pepa, sin la que nunca hubiera podido afrontar ninguna de las ediciones. Desde aquí quiero mostrarle mi cariño y mi admiración. También a nuestros hijos, J. Gregorio y Pilar, a los que auguro un gran porvenir como médicos y en los que tengo puestas fundadas esperanzas de verlos como grandes profesionales de la medicina.

J. Gregorio Soto Campos

Prólogo

Es para mí un grato honor y motivo de satisfacción hacer el prólogo a la tercera edición del *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Neumología*.

Han pasado ya 10 años desde que viera la luz la 1ª Edición de este manual, que fue un proyecto, motivo de orgullo para nuestra Sociedad, que contó desde el primer momento con el aval de NEUMOSUR.

Este libro nació con el objetivo de ser un manual de diagnóstico y tratamiento en neumología y cirugía torácica, eminentemente práctico, que pudiera servir para todo tipo de consultas, no solo a nuestros residentes sino a los adjuntos en su labor diaria. Este objetivo se ha cumplido con creces, siendo una obra de referencia e indispensable para el conocimiento de la neumología y cirugía torácica.

Cada uno de los capítulos que se presentan cuentan con la colaboración de autores de reconocido prestigio, y al propio tiempo acreditados clínicos, que han realizado un trabajo excelente que sin duda contribuirá al mejor conocimiento de la neumología y

cirugía torácica por todos los profesionales de la salud. Mis felicitaciones a todos los autores por su magnífico trabajo y especialmente a José Gregorio Soto Campos, coordinador de este *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Neumología*, por su capacidad de ilusionar a todos los autores y por su tenacidad, que han dado como fruto esta tercera edición del manual.

Un agradecimiento también muy especial a AstraZeneca por su apoyo a la formación y por el patrocinio que ha hecho posible la continuidad de esta obra.

Este *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Neumología* es fiel reflejo de la buena calidad de la medicina desarrollada en nuestras comunidades, del nivel científico de sus autores, así como de la proyección y el liderazgo de NEUMOSUR.

Francisco Casas Maldonado

Presidente de la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur (NEUMOSUR)

Índice de capítulos

I. PROCEDIMIENTOS

1. **Carta de Servicios en Neumología en hospitales según nivel asistencial** 3
J.G. Soto Campos, A. León Jiménez, P. Soto Rojas, A. García Hidalgo, J.D. García Jiménez
2. **Radiología de tórax** 13
J. Vargas Romero
3. **TAC, RMN y PET en enfermedades torácicas** 43
J.D. García Jiménez, F.L. Gil Muñoz
4. **La ecografía como técnica neumológica** 53
M. Arenas Gordillo, D. Del Castillo Otero
5. **Exploración funcional respiratoria: aplicación clínica** 65
F. Pérez Grimaldi, C. Cabrera Galán, R. Carmona García, A.C. Montás Lorenzo
6. **Inflamometría en Neumología** 75
M. Ferrer Galván, A. Romero Falcón, V. Sánchez López, F.J. Álvarez Gutiérrez
7. **El diagnóstico molecular o por componentes. Aplicaciones en pacientes respiratorios** 87
J.F. Rodríguez Gutiérrez, C. Millán González, F. Reyes Atienza
8. **La prueba de ejercicio cardiopulmonar en Neumología** 95
F. Ortega Ruiz, P. Cejudo Ramos, E. Márquez Martín
9. **Calidad de vida aplicada a la Neumología** 113
T. Elías Hernández, L. Marín Barrera, A. Solier López
10. **Broncoscopia diagnóstica. Requisitos, sedación y técnicas** 125
N. Reyes Núñez, E. Luque Crespo, J. Santos Morano, I. Alfigeme Michavila
11. **Broncoscopia intervencionista terapéutica** 137
C. Disdier Vicente, J. Cosano Povedano, L. Muñoz Cabrera, A. Cosano Povedano
12. **Técnicas intervencionistas en patología pleural (toracoscopia médica/drenaje pleural tunelizado)** 155
B. Romero Romero, J. Martín Juan
13. **Rehabilitación respiratoria** 165
P. Cejudo Ramos, J.L. López-Campos Bodineau, E. Márquez Martín, F. Ortega Ruiz

| | |
|---|-----|
| 14. Ventilación mecánica no invasiva (VNI) en pacientes agudos y crónicos | 179 |
| <i>D. del Castillo Otero, A. Cortés Caballero, A. García Cuesta, N.P. de la Cruz Castro</i> | |
| 15. Polisomnografía, poligrafía, oximetría. Requisitos e interpretación de resultados | 195 |
| <i>Á. Sánchez Armengol, C. Carmona Bernal, M.I. Asensio Cruz, C. Caballero Eraso</i> | |
| 16. Evaluación preoperatoria en respiratorio | 209 |
| <i>J.M. Vaquero Barrios, A.M. Escribano Dueñas, J. Redel Montero, M.J. Cobos Ceballos</i> | |
| 17. Aspectos genéticos en enfermedades respiratorias | 219 |
| <i>P.J. Romero Palacios</i> | |

II. SÍNDROMES

| | |
|--|-----|
| 18. Valoración del paciente con insuficiencia respiratoria | 229 |
| <i>C. Maza Ortega, J.M. Morales Morales, G. Tirado Conde</i> | |
| 19. Estudio del nódulo pulmonar solitario | 235 |
| <i>A. Conde Valero, E. Navascúes Martínez</i> | |
| 20. Manejo del paciente con hemoptisis | 245 |
| <i>P. García López, M.Á. Palma Otero, M. Contreras González</i> | |
| 21. Valoración del paciente con disnea. Escalas de medición | 253 |
| <i>J.J. Cruz Rueda, A. Fulgencio Delgado, G. Sáez Roca</i> | |
| 22. Dolor torácico | 265 |
| <i>M.V. Hidalgo Sanjuán, M.C. Vera Sánchez, L. Piñel Jiménez, A. Ruiz Martín</i> | |
| 23. Estudio del paciente con tos crónica | 273 |
| <i>J.L. Velasco Garrido, E. Cabrera César, M.C. Fernández Aguirre, M.C. Vera Sánchez</i> | |
| 24. Valoración del paciente con rinitis, rinosinusitis y poliposis | 281 |
| <i>A. del Cuvillo Bernal, M.A. Ariza Toledo, V. Mira Escartí</i> | |
| 25. Manejo del paciente traqueostomizado, cánulas y aplicación de fármacos inhalados | 293 |
| <i>A.G. Badillo Melgar, M.R. Jimeno Galván, E. Vázquez Gandullo, A. García Hidalgo</i> | |
| 26. Manejo del paciente con derrame pleural | 301 |
| <i>R. García Montesinos, M.C. Vera Sánchez, E. Cabrera César, L. Piñel Jiménez</i> | |
| 27. Excesiva somnolencia diurna. Valoración | 313 |
| <i>B. Jurado Gámez, F. Montoro Ballesteros, C. Esteban Amarilla, N. Feu Collado</i> | |
| 28. Valoración de pacientes con necesidad de oxigenoterapia domiciliaria | 321 |
| <i>F.L. Márquez Pérez, M.C. García García, J.A. Gutiérrez Lara, M.T. Gómez Vizcaíno</i> | |

III. PATOLOGÍA

| | |
|---|-----|
| 29. Tratamiento de la EPOC estable | 331 |
| <i>A. Arnedillo Muñoz, M. Sánchez Bommatty, J.L. López-Campos Bodineau, B. Alcázar Navarrete</i> | |
| 30. Exacerbaciones de la EPOC | 343 |
| <i>J.L. López-Campos Bodineau, E. Márquez Martín, A. Arnedillo Muñoz, B. Alcázar Navarrete</i> | |
| 31. Control clínico en la EPOC | 353 |
| <i>B. Alcázar Navarrete, P.J. Romero Palacios, A. Arnedillo Muñoz, J.L. López-Campos Bodineau</i> | |

| | |
|--|-----|
| 32. Déficit de alfa-1 antitripsina | 359 |
| <i>F. Casas Maldonado</i> | |
| 33. Tabaquismo. Terapia farmacológica e intervención psicológica | 367 |
| <i>M. García Rueda, J. Rojas Villegas, J.G. Soto Rojas, E. Casado Miranda</i> | |
| 34. Asma. Tratamiento basal. Asma grave no controlada | 379 |
| <i>L.M. Entrenas Costa, M. Entrenas Castillo, S. Martín Bote, A.M. Palomares Muriana</i> | |
| 35. Manejo de la agudización asmática. Asma de riesgo vital | 389 |
| <i>A. Pereira Vega, P. Muñoz Zara, V.M. Ignacio Barrios, R. Ayerbe García</i> | |
| 36. El control clínico en asma. Medidas. Programas de educación | 399 |
| <i>C. Fernández Aguirre, N. Reina Marfil, L. Piñel Jiménez, E. Cabrera César</i> | |
| 37. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño | 407 |
| <i>F. Campos Rodríguez, N. Reyes Núñez, J. Hílares Vera, J. Santos Morano</i> | |
| 38. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Fibrosis pulmonar idiopática | 419 |
| <i>J.A. Rodríguez Portal</i> | |
| 39. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón secundarias o asociadas a procesos no bien definidos | 431 |
| <i>A. Segado Soriano, J.C. Bioque Rivera, D. Pérez Tejero, L. Sánchez Osuna, B. Poyato González</i> | |
| 40. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo y vasculitis | 445 |
| <i>A. García Cuesta, R. Carmona García, R. Menor Almagro</i> | |
| 41. Bronquiolitis | 457 |
| <i>R. Ayerbe García, J. Fernández de Córdoba Gamero, P. Muñoz Zara, V.M. Ignacio Barrios</i> | |
| 42. Enfermedad tromboembólica venosa. Profilaxis | 467 |
| <i>C. Rodríguez Matute</i> | |
| 43. Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico y tratamiento | 477 |
| <i>R. Otero Candelera, L. Jara Palomares</i> | |
| 44. Hipertensión pulmonar | 501 |
| <i>J.F. Sánchez Gómez, E. Tabernero Huguet, L.A. Ruiz Iturriaga</i> | |
| 45. Neumonía adquirida en la comunidad | 511 |
| <i>J.J. Martín Villasclaras, A. Dorado Galindo, F. Páez Codeso, A. Domenech del Río</i> | |
| 46. Neumonía nosocomial | 525 |
| <i>G. Pérez Chica, C. Lacarcel Bautista, M. López López</i> | |
| 47. Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. Estudio convencional de contactos. Profilaxis y tratamiento de infección latente | 537 |
| <i>J. Calvo Bonachera, J.F. Medina Gallardo, M.S. Bernal Rosique, I. Rodríguez Blanco</i> | |
| 48. Enfermedad por micobacterias ambientales. Micosis pulmonares | 549 |
| <i>J. Hernández Borje, M.C. García García, M.J. Antona Rodríguez, A. Sanz Cabrera</i> | |
| 49. Fibrosis quística del adulto | 571 |
| <i>A. Padilla Galo, F.J. Carboneros de la Fuente, I. Gaspar García, C. Oliveira Fuster</i> | |
| 50. Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias | 587 |
| <i>C. Oliveira Fuster, E. Acosta Bazaga, F. Espíldora Hernández, A. Padilla Galo</i> | |

| | |
|---|-----|
| 51. Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico | 603 |
| <i>A. Salvatierra Velázquez, P. Moreno Casado, G. Carrasco Fuentes, H.D. Guamán Arcos</i> | |
| 52. Cáncer de pulmón: tratamiento quimioterápico y radioterápico | 617 |
| <i>J.J. Reina Zoilo, D. Vicente Baz, J. Calvete Cadenas, S. Rebolledo Molina</i> | |
| 53. Cáncer de pulmón. Cuidados paliativos y manejo del paciente terminal | 627 |
| <i>C. García Polo, M. Sánchez Bommatty, G. Jiménez Gálvez</i> | |
| 54. Enfermedades por agentes inorgánicos. Neumoconiosis. Mesotelioma | 641 |
| <i>A.M. Escribano Dueñas, J.M. Vaquero Barrios</i> | |
| 55. Manejo del pulmón metastático | 651 |
| <i>I. Fernández Cantón, J.L. Herrero Burgos, E. Jiménez Orozco</i> | |
| 56. Neumotórax | 659 |
| <i>D. Espinosa Jiménez, J. Illana Wolf, A.I. Triviño Ramírez, F. García Gómez</i> | |
| 57. Paciente subsidiario de trasplante pulmonar. Manejo del enfermo trasplantado | 665 |
| <i>F. Santos Luna, J. Redel Montero, M.J. Cobos Ceballos, I.M. Ordoñez Dios</i> | |
| Índice de materias | 677 |



Procedimientos

Cartera de Servicios en Neumología en hospitales según nivel asistencial

J.G. Soto Campos, A. León Jiménez, P. Soto Rojas, A. García Hidalgo, J.D. García Jiménez

INTRODUCCIÓN

El ejercicio de la medicina actual ha incorporado nuevos conceptos como responsabilidad civil del médico, normas de buena práctica clínica, medicina basada en la evidencia, formación continuada, protocolos de actuación, contratos programas, asignación y gestión de recursos económicos, productividad e incentivar de los profesionales, calidad asistencial, etc. Toda esta doctrina es relativamente compleja en cantidad de contenidos pero entendible si se profundiza algo en ellos.

Existen muchos conceptos o definiciones de calidad asistencial, que han variado a lo largo de los años. Uno de los más recientes define que la calidad consiste en el grado que los servicios de salud incrementan la probabilidad de alcanzar, desde un punto de vista individual y colectivo, las expectativas de salud que la población tiene en base a los conocimientos profesionales actuales. Es decir, los servicios sanitarios tienen que ser capaces de producir el efecto deseado consistente con el conocimiento científico de ese momento. A pesar de todo, la definición es confusa por lo que de forma mayoritaria la calidad asistencial se identifica por sus componentes: efectividad en alcanzar los objetivos, eficiencia en la utilización de recursos, adecuación en los medios y la competencia, calidad científico-técnica y satisfacción del paciente en la asistencia.

De forma integradora, podemos decir que la calidad asistencial se define como la asistencia en tiempo adecuado, por el personal adecuado (planificación

estratégica), con los medios necesarios y disponibles (adecuación científico-técnica), para obtener los resultados previstos/deseados en base a la medicina basada en la evidencia, fuentes de información, formación continuada, método científico (eficiencia, coste/eficacia) y con la adecuada satisfacción percibida por el paciente.

ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUMOLOGÍA, LEGISLACIÓN Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Pocas especialidades han visto crecer su potencial asistencial y científico al ritmo que ha ocurrido en el ámbito de la Neumología. La incorporación de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas ha permitido ampliar el horizonte de esta especialidad más allá de lo que podía imaginarse hace tan solo unos años. Sin embargo, la incorporación de muchas de estas aplicaciones en nuestra cartera de servicios es muchas veces defectuosa debido a carencias en infraestructura y personal.

La Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (BOE 29-05-2003)⁽¹⁾ recoge principios normativos en materia de asistencia sanitaria, enfatizando en la equidad, calidad y participación, de manera que el Sistema Nacional de Salud (SNS) mantenga una identidad común y responda a los principios constitucionales de unidad, autonomía y solidaridad en los que se fundamenta dicho Estado autonómico.

En materia de infraestructura, esta Ley nos indica que el Ministerio de Sanidad y Consumo y los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, a través del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en colaboración con las **sociedades científicas**, elaborarán planes integrales de salud sobre las patologías más prevalentes, relevantes o que supongan una especial carga sociofamiliar, garantizando una atención sanitaria integral, que comprenda su prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación. Estos planes integrales de salud:

- Establecerán criterios sobre la forma de organizar servicios para atender las patologías de manera integral y semejante en el conjunto del Sistema Nacional de Salud.
- Determinarán los estándares mínimos y los modelos básicos de atención para la prevención, detección precoz, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de grupos de enfermedades.
- Especificarán actuaciones de efectividad reconocida.

SITUACIÓN ACTUAL EN NEUMOLOGÍA. CARTERA DE SERVICIOS

En las Comunidades que engloba NEUMOSUR, la regulación del contenido de la Cartera de Servicios de neumología viene dada por la Resolución de la Dirección General de Asistencia Sanitaria 1545/06, de 11 de diciembre, sobre Catálogo de Servicios/equipos funcionales de Asistencia Especializada en el Servicio Andaluz de Salud⁽²⁾ y por la Orden de 17 de marzo de 2004, por la que se establece el procedimiento de elaboración y actualización de la cartera de servicios del Servicio Extremeño de Salud (SES) (D.O.E nº 36, 27 de marzo de 2004; 3509-3513)⁽³⁾.

La Consejería de Salud, en virtud de la Ley 2/1998, de 15 de junio, de Salud de Andalucía, ejerce las funciones de ejecución de las directrices y los criterios generales de la política de salud, planificación y asistencia sanitaria, asignando recursos a los diferentes programas y demarcaciones territoriales y garantizando el derecho a la salud de los ciudadanos en la Comunidad Autónoma Andaluza, todo ello bajo los principios, entre otros, de coordinación de las actuaciones y de los recursos, mejora de la calidad en los servicios y utilización eficaz y eficiente de los recursos sanitarios que sean necesarios para la consecución de sus objetivos.

TABLA 1. Cartera de Servicios: Neumología.

Oferta general de la especialidad según nivel asistencial

Equipos Funcionales Dependientes:

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño
Unidad de Pruebas Funcionales Respiratorias

El Decreto 241/2004, de 18 de mayo, por el que se establece la estructura orgánica básica de la Consejería de Salud y del Servicio Andaluz de Salud, asigna a este Organismo Autónomo la gestión y administración de los servicios públicos de atención sanitaria que dependan orgánica y funcionalmente del mismo. La ordenación de la asistencia especializada se regula en la Ley 8/1986, de 6 de mayo, del Servicio Andaluz de Salud, en los preceptos vigentes; en la mencionada Ley 2/1998, y concretamente en el Decreto 105/1986, de 11 de junio, sobre ordenación de la asistencia especializada y órganos de dirección de los hospitales, modificado por el Decreto 462/1996, de 8 de octubre. En este marco, se considera necesario tener un marco de referencia al nivel de asistencia especializada, en cuanto a la configuración de los servicios y equipos funcionales que se puedan constituir en las áreas hospitalarias y áreas de gestión sanitaria, por lo que:

- Se establece el Catálogo de Servicios/Equipos funcionales referentes, que se constituirán en la referencia para la organización interna de los centros hospitalarios del Servicio Andaluz de Salud. Los equipos funcionales del listado (Tabla 1) son aquellos que se identifican por su especial relevancia o contenido diferenciado dentro de una especialidad determinada, y constituyen el máximo nivel de desagregación para los hospitales de mayor nivel de complejidad, es decir, los regionales. El resto de centros ajustarán su desglose de equipos funcionales a su nivel de complejidad.
- En el caso de plantearse el reconocimiento de alguno de los equipos funcionales definidos en el catálogo y no existente en el centro antes de esta Resolución, deberá solicitarse expresamente a esta Dirección General de Asistencia Sanitaria para su autorización.
- Si con carácter excepcional se necesitara la definición de un equipo funcional no contemplado en el catálogo (Tabla 1), se solicitará autorización

a esta Dirección General de Asistencia Sanitaria, adjuntando memoria justificativa que incluya los siguientes aspectos:

- Vinculación a líneas estratégicas de la Organización (Planes Integrales, Procesos Asistenciales Integrados, etc.).
- Características de la actividad a realizar: volumen, tecnología necesaria, nivel de especialización requerido.

Para su valoración se considerarán, además, el nivel de complejidad del centro solicitante, así como un estudio comparativo con el resto de centros de su nivel asistencial.

En este sentido, y según los autores de este capítulo, la existencia de solo dos tipos de equipos funcionales (trastornos del sueño y pruebas funcionales) ha de ampliarse, como mínimo, a una más. El desarrollo y complejidad de las técnicas broncoscópicas y pleurales requiere unas habilidades, formación y organización estructural y funcional específicas, por lo que resulta en estos momentos imprescindible ampliar esta cartera funcional con un tercer equipo de "Técnicas respiratorias".

En el caso del SES (Servicio Extremeño de Salud), no hemos encontrado una cartera de servicios mínima. La Orden de 17 de marzo de 2004 comenta que, en consonancia con el Plan de Salud de Extremadura 2001-2004, se hace necesario avanzar hacia la conformación de una cartera de servicios integral del Sistema Sanitario Público, como instrumento dinámico capaz de introducir una mejora de calidad y de la gestión de los procesos de atención sanitaria que reciben los ciudadanos.

La escasez normativa sobre cartera de servicios en neumología en el ámbito nacional es la tónica y llama la atención la existencia de un desfase entre el reconocimiento de escasos recursos técnicos frente a la evidencia científica actual en neumología. Se sabe que un número cada vez mayor de enfermos es subsidiario de ser atendido por neumólogos, incrementándose progresivamente el listado de enfermedades que son competencia de nuestra especialidad. A pesar de esta expansión, la situación de muchos hospitales españoles denota una falta de infraestructura y personal importantes, como se observa en la distribución de especialistas por cada 100.000 habitantes en diferentes provincias y comunidades autónomas⁽⁴⁻⁷⁾. En definitiva, la estructuración actual de la asistencia especializada confiere una mayor complejidad a la oferta de asistencia neumológica a la población.

PLANIFICACIÓN ESTRATÉGICA

Desde hace años, en los países anglosajones se incluyen como criterios de clasificación de hospitales la docencia y formación, el volumen de camas y en algunos casos la presencia de determinadas especialidades^(8,9).

En sus inicios, se utilizaron los siguientes criterios para clasificar los hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS): número de camas, nivel de docencia en especialidades hospitalarias (ratio residentes/cama), nivel de tecnología (a partir de los datos del CNH) y en los hospitales de mayor especialización la complejidad de la actividad de hospitalización (peso medio de los GRD)⁽¹⁰⁾.

En el año 2008, se introdujo una modificación de la clasificación⁽¹¹⁾. En los hospitales del SNS, la primera diferenciación venía dada por la existencia o no de oferta de especialidades de referencia, entre las que se incluyeron la cirugía cardíaca, cirugía torácica, neurocirugía y trasplantes de órganos sólidos. Para los hospitales que no presentaban ninguna de estas especialidades –los hospitales generales– se siguió utilizando el número de camas como criterio de clasificación.

En los hospitales del SNS y de forma similar a la clasificación actualmente existente, se realiza una primera partición entre hospitales con especialidades de referencia y hospitales sin este tipo de especialidades.

En nuestro medio se han diferenciado cuatro tipos de hospitales, siguiendo la clasificación realizada por el organismo responsable de su gestión en Andalucía (SAS, 2003), que distingue entre hospitales regionales, de especialidades, comarcales, y hospitales de gestión empresarial. Los hospitales regionales y de especialidades son aquellos de gran tamaño (fundamentalmente los primeros), ubicados principalmente en capitales de provincia. Los hospitales comarcales son más pequeños, ubicados en zonas urbanas pero distintas de capitales de provincia, y con una población de referencia amplia dentro del entorno rural. Por último, los hospitales de gestión empresarial (HGE) surgen como proyectos de nueva organización sanitaria, basados en la gestión empresarial, y constituidos por centros relativamente nuevos, de pequeño tamaño y ubicados en zonas algo más alejadas de las grandes urbes. En la presente década surge además otro tipo de hospital: el Hospital de Alta Resolución (HAR), se caracteriza por ser un centro próximo al usuario, dependiente de

una empresa pública y ubicado en una zona geográfica alejada de grandes núcleos urbanos o bien en un área con gran crecimiento poblacional. En el HAR se potencia la cirugía sin ingreso, la hospitalización de corta duración, la atención urgente y la consulta de acto único. En estos hospitales, la ausencia de hospitalización a cargo de neumología es la tónica⁽¹²⁾.

En la actualidad se considera obsoleto el criterio de número de camas de un hospital para su clasificación debido a las diferencias en la eficiencia en la gestión de camas y la progresiva introducción de tipos de tratamiento que no requieren hospitalización convencional, así como la desigual asignación de camas de hospitalización a diferentes Unidades de Neumología. Por tanto la necesidad de personal médico de neumología debe basarse en el área poblacional a atender como dato indirecto de la prevalencia de procesos asistenciales neumológicos del área en cuestión, no con la mayor o menor actividad de hospitalización y porcentaje de altas.

La planificación estratégica es un elemento esencial de cualquier organización, para ello, la programación funcional se usa como herramienta de planificación y tiene como fin orientar la asignación de recursos a las necesidades asistenciales de una población determinada, considerando su proyección temporal de futuro. De este modo se pretende dar respuesta a objetivos estratégicos, que están condicionados por las características del entorno en que se ubica. Para elaborar un Programa Funcional en la constitución de una Unidad de Neumología se deben abordar aspectos tales como:

- a) El dimensionado básico de los diferentes recursos de la Unidad, para lo cual es necesario establecer unos objetivos de actividad y rendimientos de los recursos, en función de la demanda estudiada y criterios de gestión y funcionamiento de la Unidad.
- b) El nivel y tipo de relaciones espaciales de proximidad con otras unidades clínicas del hospital, áreas de servicios centrales de tratamiento y diagnóstico, recursos del área ambulatoria, unidades de hospitalización especiales y polivalentes, recursos de docencia e investigación y servicios generales de apoyo a la asistencia.
- c) El nivel de equipamiento para cada una de esas zonas y locales definidos.
- d) Una primera valoración del personal necesario para sostener esa actividad programada en la Unidad.

Personal médico necesario

La distribución geográfica de los neumólogos en nuestro país es verdaderamente heterogénea, según trabajos publicados por SEPAR y la Confederación Estatal de Sindicatos Médicos (CESM), y muy recientemente, referente a datos de 2009, la tasa global de neumólogos en España se situaba en 2,8 especialistas/100.000 habitantes (38% mujeres y 48% con más de 49 años de edad). Los trabajos indicados señalan que, si bien la tasa global de neumólogos en España estaba hasta hace pocos años por debajo de la que recomienda la *World Health Organization* (WHO) de 3,5 a 4 neumólogos por cada 100.000 habitantes, es muy llamativa la irregular distribución geográfica en el territorio nacional y más concretamente en el de NEUMOSUR, por lo que sería deseable un incremento de neumólogos y ajustarse a las tasas recomendadas de neumólogos por 100.000 habitantes, teniendo en cuenta que en determinadas áreas con elevadas prevalencias de patologías respiratorias, el ratio referido anteriormente puede estar infravalorado.

Hospitalización

La planta de hospitalización convencional es un área básica dentro de un Servicio o Unidad de Neumología. Debe tenerse en cuenta que en la organización de camas asignadas a neumología debería considerarse la prevalencia de patologías respiratorias susceptibles de hospitalización en el área de cobertura poblacional, así como la complejidad de éstas.

Resulta difícil cuantificar en genérico las necesidades estructurales por diferentes motivos. No se dispone de referencias validadas que sirvan para hacer recomendaciones que vayan más allá del trazo grueso, hay que tener en cuenta el tamaño de la población de referencia, la dispersión y distancia de la población al centro hospitalario, los servicios extrahospitalarios de atención a pacientes frágiles o complejos, el perfil del servicio en cuestión y del correspondiente hospital en su conjunto, el equilibrio con especialidades con patologías relacionadas (medicina interna, infectología, etc.), la complejidad de los pacientes ingresados, la duración de estancia hospitalaria y la historia de cada unidad que, al arrastrar dinámicas de años atrás, acaba condicionando la dotación estructural actual.

Creemos que debería existir un área de hospitalización de neumología en todos los niveles hospitalarios, con la asignación de un neumólogo con un máximo

TABLA 2. Propuesta de Cartera de Servicios de Hospitalización y Consultas según tipo de hospital.

| Áreas de actividad asistencial | HR | HE | HC | HAR |
|--|----|----------------|----------------|----------------|
| Hospitalización en área de neumología | X | X | X ^a | X ^a |
| Unidad de Ventilación No invasiva o UCRI | X | X | X ^a | |
| Consulta de Neumología General | X | X | X | X |
| Consulta de Atención Rápida Neumológica/Hospital de día Médico | X | X | X | X |
| Consulta de sueño y terapias respiratorias | X | X | X | X |
| Consulta Monográfica de Cáncer de pulmón | X | X | X | |
| Consulta de Tabaquismo | X | X | X | |
| Otras consultas monográficas (TBC, intersticiales, etc.) | X | X ^b | X ^b | |
| Consultas de Enfermería Neumológica | X | X | X | X |
| Consulta de Enfermería de Oxigenoterapia Domiciliaria | X | X | X | X |
| Consulta de Enfermería de Ventilación Domiciliaria | X | X | X | X |
| Hospitalización neumológica domiciliaria* | X | X | X ^c | |

HR: Hospitales de referencia Regional. HE: Hospitales de Especialidades. HC: Hospitales Comarcales y de gestión pública de estructura y finalidad similar. HAR: Hospitales de Alta Resolución

^aEs posible su integración en área médica u otra área.

^bEn el caso de centros de referencia a gran distancia o con escasa disponibilidad de ellos y previa coordinación con centro de referencia.

^cIntegrado o coordinado con estructuras organizativas generales (área médica).

*Incluyendo o no según estructuración programas de agudos, pacientes con enfermedad respiratoria crónica o neuromusculares con soporte de VM.

de 8 pacientes ingresados por facultativo. También, es deseable contar con un hospital de día médico neumológico, o al menos posibilidad de participación de neumología en el hospital de día médico general del hospital. Se debe contemplar otra variedad de hospitalización en hospitales de especialidades y regionales como es la Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios (UCRI), cuyas características han quedado bien definidas por SEPAR¹³.

La propuesta de planificación de actividad asistencial de hospitalización por tipo de hospital se refleja en la Tabla 2.

Planificación de consultas

Para dimensionar el área ambulatoria de cualquier servicio, sección o Unidad Clínica de Neumología, se deben analizar las siguientes variables: frecuentación, previsión de la actividad e indicadores de gestión. Se deben estimar las necesidades de locales de consulta ajustando la oferta y los distintos modelos organizativos (turno de mañana o de mañana y tarde; duración de la consulta y ocupación del local). El análisis de frecuentación consiste en un análisis comparativo en

diversos ámbitos territoriales de las primeras consultas y totales y de la relación sucesivas/primeras, considerando recursos del mismo nivel de referencia.

La estimación de las necesidades de locales de consulta se extrae de la siguiente fórmula:

$$\text{Nº locales} = \text{Pob.} \times \left[\left(\frac{\text{frec } 1^{\text{a}} \text{ cons.} \times \text{t. medio } 1^{\text{a}} \text{ cons.}}{245 \text{ días} \times 7 \text{ horas} \times 30 \text{ minutos} \times 0,75} \right) + \left(\frac{\text{frec } 2^{\text{a}} \text{ cons.} \times \text{t. medio } 2^{\text{a}} \text{ cons.}}{245 \text{ días} \times 7 \text{ horas} \times 30 \text{ minutos} \times 0,75} \right) \right]$$

Por ejemplo, para una población de 300.000 habitantes, con una frecuentación de primeras consultas de neumología de 29 por cada 1.000 habitantes/año y una proporción de segundas consultas/primeras de 2,5, considerando una jornada de trabajo de mañana (7 horas, 240 días la año), con un rendimiento local de consulta del 75%, y un tiempo medio de primera consulta de 30 minutos y de 20 minutos para la segunda consulta. Serían necesarios 10 locales (entre los que se contarían, consultas, secretaría, aseo, sala de espera, etc.). Esta es una estimación grosera de la necesidad de locales y de consultas que se puede optimizar aportando consultas de máxima rentabilidad (consultas de

acto único, atención rápida, monográficas) y aumentando la conexión y continuidad con atención primaria.

Un aspecto del funcionamiento de consultas externas, quizás el más mencionado y reconocido por su repercusión, sobre todo en Atención Primaria, es el tiempo de visita en la consulta. El tiempo es la mejor herramienta diagnóstica de que dispone el médico. Contar con un tiempo suficiente para la visita mejora la comprensión del problema del paciente, reduce la necesidad de pruebas y mejora la cumplimentación del tratamiento. Por tanto y en definitiva, incrementa la seguridad del médico y en consecuencia, incrementa la confianza del paciente, reduce errores y aumenta el número de altas tras la entrevista. Pasar de un tiempo de 15 minutos a 30 en una consulta externa de neumología resulta enormemente eficiente.

Algunos especialistas perciben riesgos, puesto que el incremento de técnicas en nuestra especialidad puede infravalorar el trabajo clínico, quedando la figura del neumólogo relegada a la de un consultor de otras especialidades. Este riesgo se vería contrarrestado por la creación de consultas monográficas, las cuales dan competencia al neumólogo en su faceta clínica, focalizándose alrededor de la patología respiratoria de más complejidad-gravedad (cáncer, pacientes de control difícil, enfermedades neumológicas raras, trasplante pulmonar, etc.).

La propuesta de planificación de actividad asistencial en consultas por tipo de hospital se refleja en la tabla 2.

TECNOLOGÍA APLICADA A PROCESOS NEUMOLÓGICOS

Unidad de Exploración Funcional Respiratoria

Los servicios o Unidades de Neumología deben disponer de estructuras transversales. El laboratorio de función pulmonar es un elemento de soporte para el diagnóstico, evaluación, seguimiento y pronóstico de los enfermos respiratorios, ya sean del propio servicio de neumología o de otras dependencias o servicios del hospital.

Los laboratorios de función pulmonar han experimentado un gran cambio en los últimos años. De ser el centro neurálgico de muchos servicios de neumología, han pasado a ser dependencias en las que simplemente se realizan estudios respiratorios, muchas

veces sin la presencia de un neumólogo y además con una clara tendencia a la simplificación. No obstante, se trata de uno de los elementos fundamentales de transversalidad de funcionamiento de la Unidad de Neumología y dependiendo del nivel se debe contar con determinadas pruebas (Tabla 3).

- a) Hospital Comarcal y HAR: corresponde a un centro de asistencia en el que actúa al menos un neumólogo, que debe trabajar en diversas áreas específicas (laboratorio, endoscopia, consultas...). Debe contar con un espirómetro y con la posibilidad de obtener y valorar muestras de sangre arterial
- b) Hospital de especialidades: corresponde a un centro que cuenta con camas específicas de neumología, ya sea en el marco de un servicio de medicina interna o de especialidad, en el ámbito de una provincia o comarca en el que existen hospitales de un nivel superior de referencia. Debe disponer lo anterior, más la posibilidad de medir los volúmenes pulmonares, por una técnica de dilución (helio o nitrógeno) y la difusión mediante método de transferencia de monóxido de carbono. El laboratorio debería además estar en condiciones de determinar, las presiones respiratorias así como la respuesta broncoconstrictora (metacolina, manitol) y la disponibilidad de instrumental para medir la respuesta cardiorrespiratoria durante el ejercicio puede ser opcional.
- c) Hospital Regional: corresponde a un hospital general de referencia, ya sea de carácter universitario, relacionado con la enseñanza de la medicina, o con médicos residentes en formación. Para los laboratorios de tercer nivel debe contarse, además de lo anteriormente explicado para los de segundo nivel, con la posibilidad de analizar la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia, pletismografía y ergoespirometría, puede ser opcional la impedanciometría y posibilidad de hacer pruebas funcionales en niños. Todo ello disponiendo de los recursos humanos y materiales adecuados.

Unidad de Técnicas Respiratorias

Las técnicas neumológicas invasivas son exploraciones de gran valor diagnóstico y terapéutico, que han experimentado un importante desarrollo en las últimas décadas. Comprenden procedimientos broncoscópicos, pleurales y torácicos percutáneos, que han

TABLA 3. Propuesta de Cartera de Servicios de Pruebas de Función Respiratoria según tipo de hospital.

| Pruebas de valoración de función respiratoria | HR | HE | HC | HAR |
|---|----------------|----------------|------------------|-----|
| Espirometría simple | X | X | X | X |
| Espirometría con prueba broncodilatadora | X | X | X | X |
| Exploración funcional respiratoria | X | X | X ^a | |
| Ergometría respiratoria | X | X ^a | | |
| Prueba de marcha de 6 minutos | X | X | X | X |
| Valoración de oxigenoterapia portátil al esfuerzo | X | X | X | X |
| Prueba de provocación bronquial inespecífico | X | X | X ^a | |
| Prueba de provocación bronquial con ejercicio | X | X | X ^{a,b} | |
| Estudios de Control de la Ventilación y técnicas en desarrollo o investigación (Oxido nítrico exhalado, etc.) | X ^c | | | |
| Miscelánea | | | | |
| Tests cutáneos con neuroalérgenos | X | X | X | X |
| Co-oximetría | X | X | X | X |

HR: Hospitales de referencia Regional. HE: Hospitales de Especialidades. HC: Hospitales Comarcales y de gestión pública de estructura y finalidad similar. HAR: Hospitales de Alta Resolución.

^aEn el caso de centros de referencia a gran distancia o con escasa disponibilidad de ellos y previa coordinación con centro de referencia.

^bModalidades simples sin equipamiento complejo.

^cPara pruebas en fase de definir su papel en la práctica clínica, debe ser valorado previamente en HR antes de su extensión a otros niveles asistenciales.

aumentado las indicaciones, el volumen y la complejidad de las actuaciones que realizaba el neumólogo tradicional. La puesta en marcha de una Unidad de Neumología Intervencionista supone la dotación de un instrumental específico, así como de los recursos estructurales y humanos necesarios para la realización de las técnicas con las máximas garantías de eficacia y seguridad.

La normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), de 1997 estableció que, para la realización de una broncoscopia, se necesitan unos tiempos mínimos para cada uno de los distintos procedimientos. El tiempo mínimo de partida de una broncoscopia estándar es de 60 minutos y en él se incluyen los siguientes actos.

- Evaluación de la indicación de la prueba
- Valoración de la historia clínica del paciente y de las pruebas de imagen existentes
- Indicación y control de la premedicación
- Práctica de la broncoscopia
- Docencia a los médicos residentes
- Redacción del informe clínico
- Petición de las pruebas complementarias (citología, histopatología, microbiología, inmunología).

- Vigilancia del estado del enfermo después de la broncoscopia.
- Seguimiento de los resultados obtenidos y procesamiento de muestras si el recuento celular se realiza en la misma unidad de endoscopia (por ejemplo en el lavado broncoalveolar).

Según se lleven a cabo determinadas técnicas, este tiempo medio puede prolongarse hasta 90 minutos. Tal como sucede en los casos siguientes: lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar, biopsia pulmonar con control radioscópico de lesiones periféricas, broncoscopia terapéutica para extracción de cuerpos extraños, cierre de fístulas broncopleurales, electrocauterización, crioterapia, braquiterapia, etc. El tiempo base puede incrementarse en circunstancias como procedencia del enfermo de otro servicio o de otro hospital o realización de broncoscopia rígida en un quirófano (120 minutos).

A la hora de llevar a cabo la tecnificación de las salas de endoscopia respiratoria y antes de la compra de cualquier equipo, un estudio detallado debería valorar si la tecnificación de las salas de endoscopia sería económicamente viable, teniendo en cuenta los gastos generales (incluso el espacio físico destinado o el equipo de

TABLA 4. Propuesta de Cartera de Servicios de Técnicas Respiratoria según tipo de hospital.

| Procedimientos pleurales, broncoscópicos y torácicos | HR | HE | HC | HAR |
|--|----|----------------|----------------|----------------|
| Toracocentesis | X | X | X | X |
| Biopsia pleural ciega | X | X | X | X ^a |
| Colocación de drenajes torácicos | X | X | X | X ^a |
| Pleurodesis con talco/tetraciclinas/fibrinolisis | X | X | X | |
| Pleuroscopia médica | X | X ^a | | |
| Fibrobroncoscopia con y sin biopsia | X | X | X | X ^a |
| Fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial | X | X | X | |
| Fibrobroncoscopia intervencionista | X | X ^a | | |
| Broncoscopia rígida | X | | | |
| Procedimientos en fase de desarrollo/investigación* | X | | | |
| Punción pulmonar | X | X | X ^a | |
| Ecografía torácica | X | X | X | X |

*Se refiere a termoplastia endobronquial, colocación de válvulas endobronquiales, etc.

^aEn el caso de centros de referencia a gran distancia o con escasa disponibilidad de ellos y previa coordinación con centro de referencia.

reanimación), gastos fungibles (fármacos e instrumentos desechables, entre otros) y gastos de personal (sueldos)⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. El siguiente paso debe determinar el volumen rentable, es decir, el número de procedimientos que deben ser realizados a fin de cubrir los gastos de proporcionar un servicio de broncoscopia intervencionista^(15,16). En cuanto a las instalaciones y al equipo, una unidad de broncoscopia intervencionista debe ser establecida de acuerdo con las necesidades de la población local y tener en cuenta las patologías/enfermedades más frecuentes, las características del hospital y los recursos disponibles. Esto significa que una unidad especial puede no ser práctica en todos los centros médicos. En principio, los hospitales comarcales y de especialidades deberían estar dotados de un servicio de broncoscopia diagnóstica y terapéutica clásica, en casos muy específicos complementado con la broncoscopia rígida, dejando para los hospitales de referencia la realización de las técnicas más complejas donde exista personal entrenado para realizar dichas técnicas.

En la tabla 4 se muestra la propuesta de técnicas respiratorias por nivel hospitalario.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño

La elevada prevalencia del síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHS), así como la relativa

complejidad de su estudio, han llevado a la generación de listas de espera significativas en muchos servicios de neumología. El Consenso Nacional sobre SAHS estableció que, en la actualidad, es un mínimo exigible tener diagnosticado al menos un 50% de las formas graves⁽¹⁸⁾. La realidad actual es que la tasa de diagnóstico del SAHS relevante o grave sigue estando por debajo del 10%. Esta situación se debe a la falta de recursos diagnósticos y a su distribución heterogénea por el territorio nacional y en el ámbito de NEUMOSUR.

En un reciente estudio publicado por el Grupo Español de Sueño (GES)⁽¹⁹⁾, en el que se analizaban los recursos y las demoras en el diagnóstico del SAHS, se concluyó que existía una deficiencia manifiesta en infraestructura, recursos y personal para identificar y tratar de forma correcta el SAHS. Se estimó que, para llevar a cabo el mínimo de estudios exigible, sería necesario disponer de, al menos, un polisomnógrafo y tres polígrafos respiratorios por cada 100.000 habitantes.

Según esto, no todas las Unidades de Neumología tienen que disponer de todas las pruebas diagnósticas. La organización ideal será aquella en la que existe una Unidad de trastornos respiratorios del Sueño (UTRS), generalmente en hospitales de referencia, que contará con todos los especialistas necesarios y en la que se pueden efectuar todos los estudios. De ellas deben depender UTRS de menor complejidad, estas últimas

TABLA 5. Propuesta de estudios respiratorios de sueño por nivel hospitalario.

| Estudios respiratorios durante el sueño | HR | HE | HC | HAR |
|---|----|----------------|----------------|-----|
| Polisomnografía respiratoria | X | X ^a | | |
| Poligrafía respiratoria vigilada durante el sueño | X | X | X ^a | |
| Poligrafía respiratoria domiciliaria durante el sueño | X | X | X | X |
| Pulsioximetría continua durante el sueño | X | X | X | X |
| Auto-CPAP domiciliaria | X | X | X | X |

^aEn el caso de centros de referencia a gran distancia o con escasa disponibilidad de ellos y previa coordinación con centro de referencia.

deben tener capacidad para realización de estudios más sencillos (poligrafía respiratoria, básicamente) y para llevar a cabo el seguimiento de la mayoría de los pacientes (hospitales de comarcales y HARs).

En la tabla 5 se muestra la propuesta de estudios respiratorios de sueño por nivel hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 128, de 29/05/2003.
2. Resolución de la Dirección General de Asistencia Sanitaria 1545/06, de 11 de diciembre, sobre Catálogo de Servicios/Equipos funcionales de Asistencia Especializada en el Servicio Andaluz de Salud.
3. Orden de 17 de marzo de 2004, por la que se establece el procedimiento de elaboración y actualización de la cartera de servicios del Servicio Extremeño de Salud. D.O.E nº 36, 27 de marzo de 2004; 3509-3513.
4. Soto Campos G, Álvarez Gutiérrez FJ, Abad Cabaco F, Carboneros de la Fuente F, Durán Cantolla J, Freixenet Gilart J, et al. Distribución de neumólogos y cirujanos torácicos en España. Arch Bronconeumol. 2002; 38: 209-13.
5. Confederación Estatal de Sindicatos Médicos. Demografía médica en España. Mirando al futuro. Madrid: Fundación CISM; 2005.
6. Barber Pérez P, González López-Varcárcel B, Suárez Vega R. Oferta y necesidad de especialidades médicas en España (2010-2025). Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.
7. Sáez Roca G, Maldonado Pérez A, Pereira Vega A, Benítez Domenech A, Cabello Rueda F, Cordero Montero P, et al. Mapa de Neumología y Cirugía torácica de Neumosur 2001-2002. Neumosur. 2002;14: 235-44.
8. Neumann, Bruce R. A statistically based method for identifying hospital classification criteria. Public Health Rep. 1980; 95: 232-42.
9. Public Hospitals Act/Loi sur les hôpitaux publics. Regulation 964 - Amended to O. Reg. 321/01. Classification of Hospitals. Disponible en: <http://www.health.gov.on.ca/english/public/contact/hosp/hospcode.html>
10. García Eroles L, Illa C, Arias A, Casas M. Los Top 20 2000: objetivos, ventajas y limitaciones del método. Rev Calidad Asistencial. 2001; 16: 107-16.
11. Clasificación de hospitales públicos españoles mediante el uso del análisis de conglomerados, realizado por el Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y gestión de la Universidad de las Palmas. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2007.
12. Fernández Guerra J. Presente y futuro de la Neumología en empresas públicas y CHARES de Andalucía. Neumosur. 2008; 20: 88-93.
13. Torres A, Ferrer M, Blanquer JB, Calle M, Casolíve V, Echave JM, Masa DM. Unidades de cuidados respiratorios intermedios. Definición y características. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 505-12.
14. Prakash UBS. Bronchoscopy Unit, expertise, equipment and personnel. En: Bolliger CT, Marthur PN, eds. Interventional Bronchoscopy. Prog Respir Res. Basel: Karger; 2000. p. 31-43.
15. Wahidi MM, Herth FJ, Ernst A. State of the art: interventional pulmonology. Chest. 2007; 131: 261-74.
16. Prakash UBS, Stubbs SE. The bronchoscopy survey: some reflections. Chest. 1991; 100: 1660-7.
17. Flandes J, Alfageme I. Recursos humanos, físicos, de material y terapéuticos. En Flandes J y Ortega A editores. Necesidades de organización de una unidad de endoscopia respiratoria. Manual SEPAR de procedimientos. Barcelona: Novartis; 2008. p. 9-18.
18. Masa Jiménez JF, Barbé Illa F, Capote Gil F, Chiner Vives E, Díaz de Atauri J, Durán Cantolla J, et al. Recursos y demoras en el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS). Arch Bronconeumol 2007; 43: 188-98.
19. Grupo Español de Sueño. Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol. 2005; 41(Supl. 4): 1-110.

Radiología de tórax

J. Vargas Romero

INTRODUCCIÓN A LA RADIOLOGÍA TORÁCICA

La interpretación de los estudios radiológicos del tórax encierra siempre dificultades. El conocimiento de la anatomía radiológica, como en cualquier otra región, es imprescindible para una correcta aproximación al reconocimiento de las lesiones.

La radiografía de tórax posteroanterior (PA) y lateral sigue siendo la base de la radiología torácica. Se realiza en máxima inspiración y con la respiración totalmente suspendida.

Debe ser, por tanto, el estudio inicial en todos los pacientes con sospecha de patología torácica. Existen una serie de radiografías complementarias a estas dos proyecciones básicas⁽¹⁾ y que en algunas circunstancias nos pueden ser de ayuda, entre las cuales citaremos:

- Radiografías oblicuas: localiza opacidades focales vistas en la PA. Quizás debería tener una mayor relevancia que la proyección lateral, ya que evita la superposición de las estructuras que produce esta última. Así, permite confirmar la presencia de lesiones intraparenquimatosas o aclarar lesiones óseas o imágenes de vasos normales superpuestos que pueden simular un nódulo pulmonar.
- Radiografías lordóticas apicales: para estudio de los vértices pulmonares.
- Radiografías en espiración: para detectar pequeños neumotórax y atrapamiento aéreo.
- Radiografías en decúbito lateral con rayo horizontal: demuestra pequeños derrames pleurales confirmando que son libres y en cantidades tan pequeñas como 50 ml.
- Radiografías en decúbito supino o portátil: se realizan cuando no se pueden obtener en bipedestación o no es posible trasladar al paciente al Servicio de Radiodiagnóstico. Es difícil su valoración debido a que la distancia foco placa está reducida, se realiza en AP, creando el efecto de magnificación de las estructuras cardíacas y existe un aumento normal del flujo sanguíneo pulmonar que, unido a la ausencia de efectos gravitatorios, produce una distribución homogénea del flujo desde el vértice a la base. Además, el aumento del retorno venoso sistémico hacia el corazón ensancha el mediastino superior o "pedículo vascular", lo que puede dar la falsa impresión de cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. Como paso previo e indispensable a la interpretación de una radiografía convencional de tórax debemos asegurarnos de que técnicamente está correcta, es decir, cumple los denominados criterios de calidad:
 1. El sujeto debe estar rigurosamente de frente, es decir, no debe haber rotación: los extremos internos de las clavículas deben estar a la misma distancia de las apófisis espinosas.
 2. Debe estar realizada en apnea y en inspiración máxima: se tiene que visualizar por lo menos hasta el sexto arco costal anterior por encima de las cúpulas diafragmáticas.
 3. Las escápulas deben proyectarse por fuera de los campos pulmonares.
 4. Debe estar penetrada, es decir, realizada con alto kilovoltaje para poder ver los vasos retrocardiacos y vislumbrarse la columna dorsal por detrás del mediastino.

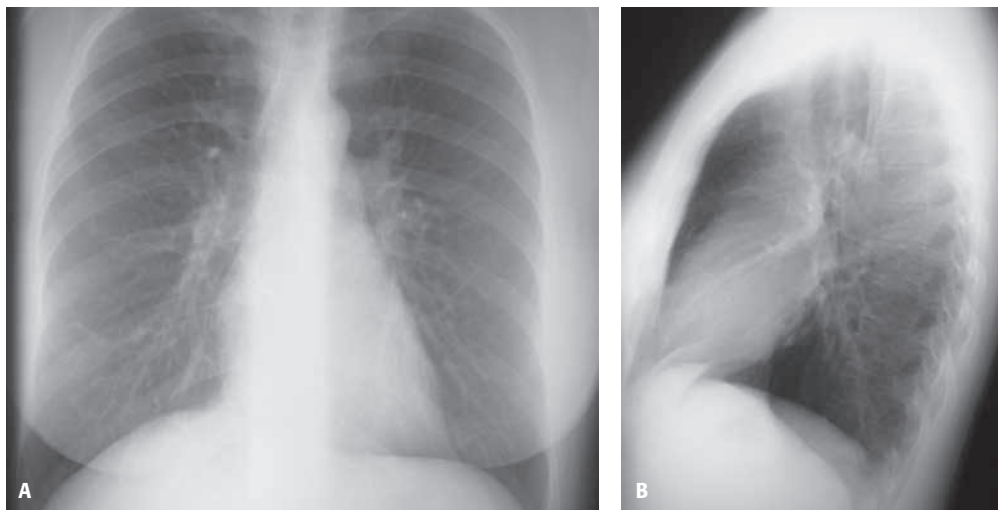


Figura 1. Proyección PA y lateral izquierda de tórax normal mostrando las 4 densidades básicas de la imagen radiológica: aire, grasa, agua y calcio. Pueden verse los contornos de partes blandas, diafragmas e hilios. La arteria y su bronquio acompañante cortados de través forman una imagen en gemelo, teniendo el mismo tamaño.

5. Debe incluir todas las estructuras anatómicas, desde los vértices pulmonares y los senos costofrénicos laterales en la PA, hasta esternón y senos costofrénicos posteriores en la lateral (Fig. 1).

La radiografía digital de tórax se ha desarrollado a partir de las técnicas digitales empleadas en ecografía, TC y RM. Hay diversos procedimientos para obtener radiografías digitales de tórax, desde la digitalización de una radiografía convencional analógica a la conversión directa de la radiación transmitida de analógica a digital. Las principales ventajas de la radiografía digital son la mayor resolución de contraste y la capacidad de transmitir las imágenes a un monitor para poder manipular los niveles de contraste y las ventanas.

ANATOMÍA RADIOLÓGICA NORMAL

No existe un método de observación universal de una radiografía de tórax. Cada observador desarrolla su propia estrategia, ya que lo único importante es hacer un análisis metódico y no dejar fuera ninguna estructura.

La distribución en el cuerpo de las cuatro densidades radiológicas, gas, agua, grasa y calcio o densidad metálica, determina lo que se distingue en la radiografía de tórax normal. Por ejemplo, no es visible la sangre en el interior del corazón, ni el corazón dentro del saco pericárdico, porque todas estas estructuras tienen la

misma densidad (densidad agua). Este hecho explica que cualquier delimitación de una imagen radiológica dependa en parte de las diferencias en la densidad radiográfica de las diferentes estructuras vecinas.

Es importante visualizar con detenimiento los "puntos negros" de la radiografía como son los vértices pulmonares, región retrocardíaca, el área pulmonar bajo la cúpula diafragmática (Fig. 2), etc., regiones más difíciles de valorar, pudiendo pasar desapercibidas lesiones en esta localización.

Una práctica muy útil es explorar las distintas regiones del tórax en forma bilateral y comparativa.

Árbol traqueobronquial

La tráquea es un tubo cilíndrico que se extiende verticalmente desde la laringe a los bronquios principales. La tráquea cervical está en la línea media mientras que la tráquea intratorácica se desvía a la derecha y atrás a medida que desciende. La pared lateral izquierda está ligeramente comprimida por el arco aórtico, signo radiológico que será más marcado en personas de edad avanzada debido a la elongación aórtica progresiva.

La tráquea tiene una longitud de unos 12 cm. En pacientes con broncopatía crónica y en algunas otras patologías se produce la llamada "tráquea en sable" consistente en un estrechamiento de su diáme-

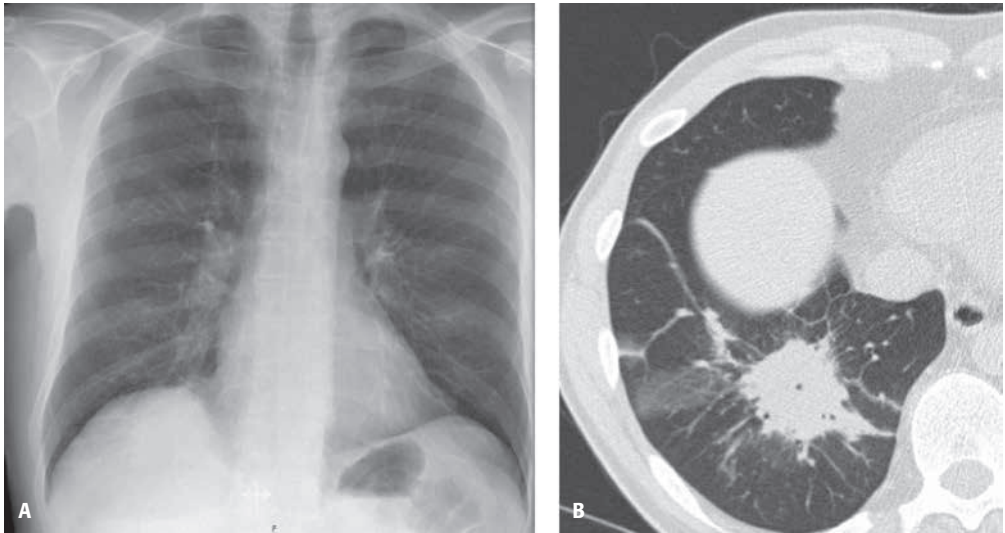


Figura 2. Radiografía PA y TC. Condensación en LID, que en la proyección PA se sitúa por debajo del diafragma.

tro transversal y ensanchamiento del anteroposterior, signo muy útil para el diagnóstico de esta enfermedad.

El sistema bronquial tiene un patrón de ramificación asimétrico⁽²⁾. El bronquio principal derecho es mucho más corto y vertical que el izquierdo y ambos se ven bien en la PA. Hay tres bronquios lobares en el lado derecho y dos en el izquierdo. Hay 10 bronquios segmentarios derechos y 8 izquierdos.

Anatomía lobar y segmentaria

El pulmón derecho queda dividido en tres lóbulos por las cisuras mayor y menor. El superior recibe el bronquio del LSD y se divide en tres segmentos: anterior, apical y posterior. El lóbulo medio recibe el bronquio del lóbulo medio que nace del bronquio intermediario y se divide en dos segmentos: medial y lateral. El lóbulo inferior derecho recibe el bronquio del LID y se divide en cinco segmentos: apical, basal anterior, basal lateral, basal medial y basal posterior.

El pulmón izquierdo se divide en lóbulo superior e inferior por la cisura mayor. El superior se divide en cuatro segmentos: los segmentos apicoposterior y anterior, y los segmentos superior e inferior lingular y recibe el bronquio del LSI, que se dividirá en una rama superior y otra inferior o lingular para todos estos segmentos. El LII se divide en cuatro segmentos: apical y los tres segmentos basales: anteromedial, lateral y posterior y recibe el bronquio del LII.

En el parénquima pulmonar los bronquios no tienen representación radiológica ya que tienen la misma densidad aire y solo se hacen visibles si se colocan paralelos al haz de rayos de la placa (signo del gemelo) o en condiciones patológicas de dilatación y aumento del grosor de su pared (bronquiectasias), o condensación del parénquima subyacente, produciéndose el "broncograma aéreo".

Anatomía pulmonar subsegmentaria

Lo forman el lobulillo pulmonar secundario y los acini, estructuras que solo pueden identificarse en TC. Los septos que separan los lobulillos contienen las venas y linfáticos, mientras que por el centro del lobulillo discurre la arteriola y el bronquiololo.

Hilios pulmonares

Son las áreas situadas en el centro del tórax que conectan el mediastino con los pulmones. En la proyección PA la opacidad superior derecha corresponde a la arteria pulmonar (tronco anterior) y a la vena pulmonar superior. La porción inferior está formada por la arteria interlobar orientada oblicuamente. El hilio izquierdo, habitualmente más alto que el derecho, lo forman la porción distal de la arteria pulmonar izquierda, la proximal de la arteria interlobar izquierda y la vena pulmonar superior izquierda⁽³⁾. Ambos hilios son de igual tamaño y densidad.

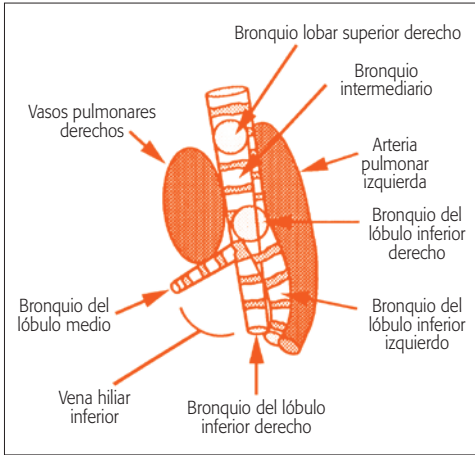


Figura 3. Anatomía normal del hilio en proyección lateral.

La anatomía radiográfica de los hilios en proyección lateral es compleja, ya que los componentes de ambos hilios se superponen en gran medida. Las arterias pulmonares se identifican bien ya que la derecha presenta un curso más anterior, visualizándose por delante de la tráquea, mientras que la izquierda es más posterior, situándose por detrás de la luz traqueal (Fig. 3).

Marcas vasculares

Son marcas lineales creadas por los troncos broncovasculares, estructuras que salen o llegan a ambos hilios. Todas las ramificaciones de ambas arterias pulmonares siguen y acompañan al bronquio correspondiente y se dividen de la misma forma que ellos. A diferencia de las arterias, las venas no acompañan a los bronquios. En las regiones basales los vasos deben ser bastante aparentes, tanto las arterias como las venas, siendo fácilmente distinguibles, dado que las venas discurren casi horizontalmente, mientras que las arterias son verticales u oblicuas y tienen un bronquio adyacente. Los vasos de los lóbulos superiores son de reserva y, por tanto, no se deben ver, y en cualquier caso no deben superar los 3 mm de diámetro. Es importante localizar la lucencia del bronquio superior derecho, que suele ser muy evidente, e identificar las venas que drenan los lóbulos superiores, ya que siempre se proyectan laterales a sus respectivas arterias, con el bronquio en medio de ambas estructuras, una relación particularmente valorable en la región superior

del hilio derecho, en la que la vena pulmonar superior, que forma la cara lateral del hilio superiormente, presenta un ángulo agudo con la arteria interlobar. Este dato es fundamental cuando nos encontremos con vasos superiores que superen los 3 mm, y queramos saber si es a expensas de las arterias, venas o ambos. Es lo que denominamos redistribución vascular. Cuando el vaso del lóbulo superior que supera los 3 mm de espesor es la arteria, estamos ante una hipertensión precapilar, provocada por una patología respiratoria o vascular. Si, por el contrario, es la vena la que está dilatada, es debido a una hipertensión postcapilar y diagnosticaremos una patología cardíaca. Si los dos vasos están aumentados de calibre y los inferiores son normales lo que existe es una plétora pulmonar.

Estos signos radiológicos no son valorables si la placa está realizada en decúbito supino o con portátil, ya que desaparece el efecto gravitatorio y veremos siempre vasos dilatados en los lóbulos superiores.

Mediastino

Es el espacio situado entre las pleuras parietales mediales, que contiene las estructuras centrales cardiovasculares, traqueobronquiales y el esófago, rodeados por grasa, en cuyo seno hay ganglios linfáticos. El mediastino suele ser una parte opaca en la interpretación de una radiografía de tórax y no podemos diferenciar muchas de las estructuras que lo conforman, pues la mayoría de ellas tienen densidad agua, motivo por el que pierden sus límites.

Para propósitos diagnósticos y descriptivos se divide en compartimentos y la clasificación más utilizada es la anatomoradiológica o "clásica"⁽⁴⁾ en la cual una línea imaginaria horizontal que se extiende desde el ángulo esternal por delante hasta el cuarto espacio intervertebral por detrás lo divide en superior e inferior. El compartimento inferior se subdivide en prevascular o anterior, medio y posterior y es puramente arbitraria, teniendo como referencia el corazón y la columna. No hay fronteras anatómicas entre ellos, pero son regiones que se reconocen con facilidad en la radiografía lateral de tórax (Fig. 4).

La clave para interpretar las radiografías frontales es conocer las interfases pulmón-mediastínicas normales (Tabla 1). Aparecen como bordes nítidos en las zonas en que el pulmón y pleura adyacente contactan con diversas estructuras cardiovasculares (Fig. 5).

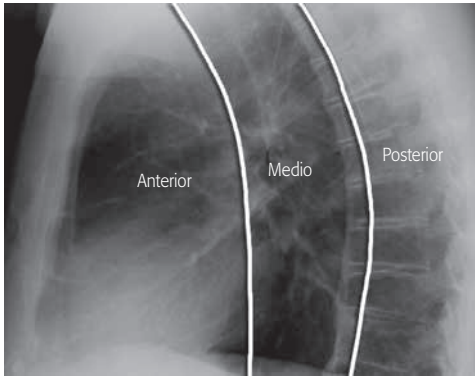


Figura 4. División del mediastino inferior en los tres compartimentos: anterior, medio y posterior.

Pleura

El espacio pleural está limitado por la pleura visceral, que recubre los pulmones, y por la pleura parietal, que tapiza la pared torácica, el diafragma y el mediastino. Ambas se unen en los hilios. El grosor total es normalmente insuficiente para permitir que sean visibles radiográficamente. Las situaciones donde se consigue visualizar la pleura en la radiografía de tórax implica la existencia de alguna patología.

Diafragma

Es una membrana musculotendinosa que separa la cavidad torácica de la abdominal y es el principal mús-

TABLA 1. Interfases normales pulmón-mediastino.

| Lado derecho |
|--|
| Vena cava superior |
| Arco de la vena ácigos |
| Línea paraespinal derecha |
| Aurícula derecha |
| Receso ácigo-esofágico o línea paraesofágica derecha |
| Margen lateral de la vena cava inferior |
| Lado izquierdo |
| Arteria subclavia izquierda |
| Cayado aórtico |
| Ventana aortopulmonar |
| Arteria pulmonar principal |
| Línea paraespinal izquierda |
| Orejuela aurícula izquierda |
| Ventrículo izquierdo |
| Paquete graso peri-epicárdico |

culo inspiratorio. El hemidiafragma derecho recubre el hígado y el izquierdo el estómago y el bazo. Las cúpulas tienen forma redondeada y no es infrecuente que el derecho presente suaves elevaciones arqueadas o lobulaciones en la región anterolateral sin mayor significado.

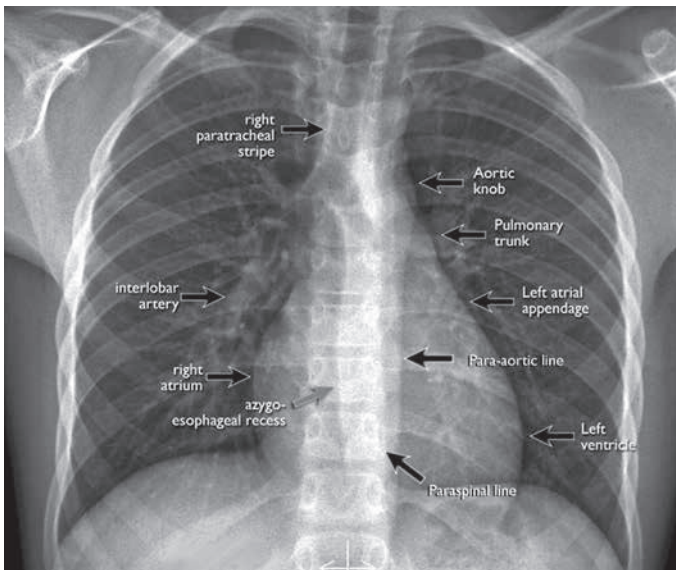


Figura 5. Interfases pulmón-mediastino.

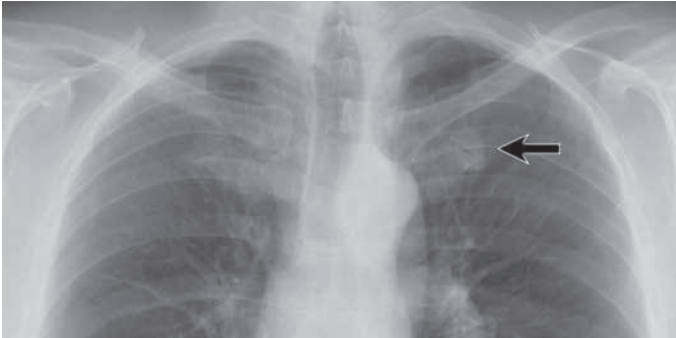


Figura 6. Hipertrofia articulación costocondral de la primera costilla simulando nódulo pulmonar

El hemidiafragma izquierdo está más bajo que el derecho debido a que es desplazado inferiormente por el ventrículo izquierdo, aunque en un 10% de los individuos normales está a la misma altura.

En la radiografía lateral pueden distinguirse con facilidad ya que el derecho se ve en su totalidad y del izquierdo no se ve su porción más anterior por la interposición cardiaca.

Es importante conocer que la porción posterior es mucho más profunda que la anterior, creando un surco costofrénico posterior profundo, con un ángulo agudo. Por tanto, alteraciones u opacidades en una localización baja en la radiografía PA que podríamos pensar está en el abdomen, puede ser en realidad de origen pleural o pulmonar.

Huesos y partes blandas

Son múltiples las estructuras óseas visualizadas en la radiografía de tórax. Destacar las costillas, esternón y la columna dorsal.

La calcificación de los cartílagos costales es común y comienza sobre los 20 años, siendo de carácter marginal en el hombre y central en la mujer. En algunas personas existe una hipertrofia a nivel de la parte anterior de la 1ª costilla, en su unión con la parte cartilaginosa calcificada, dando la impresión de un nódulo pulmonar (Fig. 6).

Como signo radiológico a recordar en la radiografía lateral, siempre debemos observar que existe una disminución uniforme de la densidad en los cuerpos vertebrales dorsales en dirección craneocaudal. Cualquier modificación o alteración de la misma es sospechoso de una patología intratorácica subyacente.

La piel, tejido celular subcutáneo y músculos son los componentes de partes blandas en una radiografía de tórax. Determinadas estructuras de estos compo-

nes pueden visualizarse en la placa normal, produciendo líneas o sombras, que deben distinguirse de las verdaderas alteraciones patológicas. Así, los pliegues axilares, sombra de los pezones y de las mamas y en los vértices pulmonares las sombras de los músculos esternocleidomastoideos deben ser reconocidos como tales y evitar errores de interpretación.

PATOLOGÍA DEL TÓRAX

Pulmón

Las enfermedades del parénquima pulmonar pueden dividirse en dos grupos: las que producen un aumento patológico de la densidad de todo o parte del pulmón y las que producen una disminución anormal de la densidad pulmonar (hiperclaridad pulmonar).

1. Aumento de la densidad pulmonar

1.1. Atelectasia

La pérdida de volumen se conoce con el nombre de colapso pulmonar o atelectasia. Normalmente se asocia a un aumento de la densidad radiográfica. Su signo diferencial es que el volumen pulmonar está reducido.

Los tipos de atelectasia⁽⁵⁾ son los siguientes:

- **Obstruictiva o por reabsorción:** es la más frecuente. Existe habitualmente una obstrucción bronquial central cuando ocurre en uno principal o periférica si es en bronquio pequeño (Tabla 2).
- **Pasiva:** provocada por procesos que ocupan espacio en el tórax, como derrames pleurales y neumotórax.
- **Compresiva:** en la vecindad de una lesión ocupante del espacio aéreo dentro del pulmón.
- **Cicatricial:** acompaña a una fibrosis pulmonar secundaria a lesiones inflamatorias crónicas, tales

TABLA 2. Causas de atelectasia obstructiva.

| |
|---|
| Lesiones obstructivas de la vía aérea principal (central) |
| Tumorales |
| Carcinoma broncogénico |
| Metástasis |
| Linfoma |
| Inflamatorias |
| Tuberculosis |
| Sarcoidosis |
| Otras |
| Tumores benignos |
| Cuerpo extraño |
| Lesiones obstructivas de pequeña vía aérea (periférica) |
| Tapón de moco |
| Posoperatorio |
| Asma |
| Fibrosis quística |
| Inflamatorias |
| Bronquitis |
| Bronconeumonía |

como la tuberculosis, silicosis, etc. Así, cuando el pulmón está más rígido de lo normal, el volumen pulmonar estará disminuido.

Datos radiológicos a recordar

- La obstrucción de la vía aérea es la causa más frecuente de atelectasia.
- Aun cuando una atelectasia pasiva sea total, debe existir en el colapso pulmonar broncograma aéreo adyacente al derrame o neumotórax. La ausencia del mismo debe hacer sospechar una obstrucción endobronquial.
- En los derrames pleurales el líquido se moviliza abajo y detrás, por lo que hay más colapso en los lóbulos inferiores.
- En los neumotórax el aire se desplaza hacia arriba y delante, por lo que hay más colapso en los lóbulos superiores.
- El pulmón distal a una obstrucción puede estar atelectasiado, tener un volumen normal por la ven-

TABLA 3. Signos radiológicos de atelectasia

| |
|---|
| Directos |
| Opacidad pulmonar de la región atelectasiada |
| Desplazamiento de cisuras. |
| Indirectos |
| Desplazamiento mediastínico ipsilateral |
| Elevación diafragmática |
| Desplazamiento del hilio |
| Aproximación de costillas |
| Hiperinsuflación compensadora de lóbulos adyacentes |

tilación colateral, o hiperinsuflado si el aire que ha entrado por las vías colaterales queda atrapado o, por el contrario, existir una condensación (neumonitis obstructiva) causada mayoritariamente por retención de secreciones y taponamientos de moco sin existir infección bacteriana.

- La atelectasia redonda es una forma de atelectasia pasiva, localizándose en la periferia de los lóbulos inferiores, donde coexiste derrame pleural o engrosamiento con fibrosis, visualizándose los vasos y bronquios de forma curvilínea al llegar al borde de la lesión. Simula una "masa pulmonar" y está relacionada con exposición al asbesto o tabaquismo.
- Las atelectasias periféricas pueden dar colapso de todo un lóbulo o segmento y las distinguiremos de las centrales por visualizar los bronquios en su interior ya que están permeables.

Los signos radiológicos se encuentran resumidos en la tabla 3.

Como signo asociado de la atelectasia obstructiva se describe la ausencia de broncograma aéreo. Puede ser la única pista para distinguir un carcinoma obstructivo con una neumonitis distal severa de un proceso consolidado como una neumonía de espacio aéreo.

Los patrones radiológicos creados por la atelectasia de los lóbulos superiores son distintos, mientras que la de los lóbulos inferiores son casi idénticos⁽⁶⁾.

- Atelectasia del lóbulo superior derecho (LSD):** El lóbulo colapsado se desplaza hacia arriba y hacia dentro y forma una opacidad paramediastínica derecha en la PA de tórax. El desplazamiento de las cisuras es el signo más fiable y es lo primero que debemos buscar ya que cada

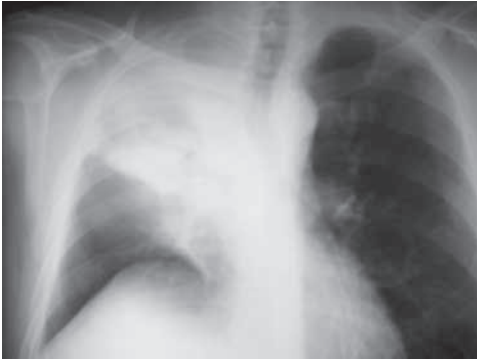


Figura 7. Atelectasia del lóbulo superior derecho por adenoma intrabronquial. La radiografía PA muestra una densidad homogénea de márgenes nítidos en el LSD. El borde inferior de la densidad lo constituye la cisura menor desplazada superomedialmente. Se observan varios signos indirectos de pérdida de volumen, como el desplazamiento hacia la derecha de la tráquea y corazón, elevación del hilio y hemidiafragma derecho y la hiperclaridad del lóbulo inferior derecho.



Figura 8. Atelectasia del lóbulo superior izquierdo por carcinoma de pulmón de células escamosas. La proyección PA muestra una opacidad en el pulmón izquierdo, dejando un casquete aireado en el ápice pulmonar. El arco aórtico es claramente visible.

lóbulo tiene un patrón característico. En este caso la cisura horizontal o menor se eleva y la mitad superior de la mayor se desplaza hacia delante, dibujando una especie de "paraguas" en la radiografía lateral (Fig. 7).

- **Atelectasia del lóbulo superior izquierdo (LSI):** tiene un aspecto distinto porque falta la cisura menor. El lóbulo se colapsa hacia delante. La cisura mayor se desplaza anteriormente. Es muy difícil su diagnóstico en la PA, ya que solo hay un aumento de densidad que borra el borde cardiaco (Fig. 8).
- **Atelectasia del lóbulo medio:** produce un desplazamiento inferior de la cisura menor y un desplazamiento superior de la mayor. Difícil de ver en la PA, solo ocasiona un sutil aumento de densidad que borra el borde cardiaco derecho. Mucho más fácil en la lateral por la densidad triangular con el vértice hacia el hilio.
- **Atelectasia del lóbulo inferior derecho (LID):** el lóbulo se colapsa hacia dentro, sobre el mediastino inferior. La cisura mayor se desplaza hacia abajo y atrás. En la PA se ve una opacidad triangular en la región paravertebral derecha que borra el diafragma. En la lateral se observa una cisura mayor desplazada atrás con una densidad triangular con vértice hacia hilio (Fig. 9).
- **Atelectasia del lóbulo inferior izquierdo (LII):** aspecto similar al LID.



Figura 9. Atelectasia del lóbulo inferior derecho por carcinoma de pulmón. La proyección PA muestra una opacidad triangular en el espacio paravertebral inferior derecho que borra la porción medial del hemidiafragma derecho. El borde lateral de esta opacidad está formado por la cisura mayor desplazada inferiormente.

Por último, comentar las atelectasias subsegmentarias o lineales visualizadas como opacidades en forma de banda, asociadas con frecuencia a patologías en

las cuales la movilidad diafragmática está disminuida. Ocurre en pacientes con dolor pleurítico, postoperatorio o con ascitis masiva o hepatomegalia. Se localizan en las bases pulmonares, trayecto horizontal y tienen una longitud entre 2 y 10 centímetros, siendo estas sombras lineales perpendiculares a la pleura costal.

1.2. Patrón alveolar

Las lesiones alveolares son aquellas en las que el aire de los alvéolos pulmonares está reemplazado por exudado o trasudado, por lo que también se conocen como enfermedades de espacio aéreo. El aire dentro de los acinos puede ser reemplazado por sangre, pus, agua, células o proteínas.

La identificación de un patrón de espacio aéreo o alveolar establece la ubicación anatómica de la patología.

Este proceso ocurre muy rápidamente y se transmite a través del tejido pulmonar adyacente, debido a la presencia de los poros de Kohn y los canales de Lambert.

De ello nacen los **criterios radiológicos de la lesión pulmonar alveolar**⁽⁷⁾:

1. Márgenes mal definidos, borrosos e irregulares que se funden con el tejido pulmonar sano que lo rodea, excepto cuando la lesión llega a la cisura.
2. Tendencia a la coalescencia, por la diseminación a través de las vías colaterales, hacia los espacios aéreos adyacentes, uniéndose mientras avanzan.
3. Distribución característica no segmentaria si la consolidación es diseminada y segmentaria si el proceso se propaga por vía vascular o por el árbol traqueobronquial.
4. Broncograma aéreo: se define por la visibilidad anormal del aire de los bronquios en el seno de la opacidad. Este es un signo cierto de lesión alveolar, y al mismo tiempo nos revela también que la patología se encuentra ubicada dentro del parénquima pulmonar y por último confirma que la luz del bronquio está permeable.
5. Alveolograma-bronquiolograma aéreo: corresponde a alveolos respetados en el seno de la opacidad y se traduce como diminutas radiolucencias, teniendo el mismo significado que el broncograma aéreo.
6. Nódulo o sombra acinar: es la opacidad elemental de la enfermedad del espacio aéreo. Es redondeado y mal definido, en forma de pequeñas

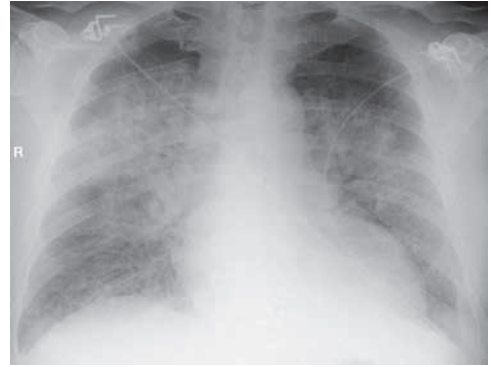


Figura 10. Morfología en alas de mariposa del edema de pulmón. La radiografía frontal muestra consolidaciones alveolares bilaterales densas y perihiliares asociadas a cardiomegalia y derrame pleural en un paciente con edema de pulmón por miocardiopatía.

rosetas, a diferencia del nódulo intersticial que tiene límites netos. Son más fáciles de distinguir en las zonas periféricas de la consolidación. Tienen entre 5 y 10 mm de diámetro.

Una vez identificado el patrón alveolar, debemos realizar una clasificación de las lesiones para intentar llegar a una aproximación diagnóstica.

Las lesiones alveolares pueden dividirse en localizadas y difusas y también en lesiones agudas y crónicas.

A. Lesiones alveolares difusas

Agudas

Las causas más frecuentes son:

1. Edema pulmonar.
2. Neumonía de etiología no habitual.
3. Hemorragia pulmonar.
4. Aspiración.
5. Distrés respiratorio del adulto.

1. Edema pulmonar

El aspecto radiológico consiste en densidades confluentes difusas no segmentarias, con bordes mal definidos y distribución perihiliar en forma de alas de mariposa (Fig. 10).

La causa más común es el fallo cardíaco izquierdo, provocando edema agudo de pulmón, es decir, hablamos de edema pulmonar cardiogénico. Se produce trasudación de líquido al espacio intersticial y, cuando su capacidad de almacenamiento se satura, se pro-

TABLA 4. Edema pulmonar no cardiogénico.

| | |
|------|---|
| I. | Insuficiencia renal |
| II. | Inhalaciones tóxicas: humo, monóxido de carbono, etc. |
| III. | Reacciones a fármacos |
| IV. | Anafilaxia |
| V. | Narcóticos |
| VI. | Otros |

duce el encharcamiento alveolar. Siempre en estos casos debemos buscar signos radiológicos de proceso intersticial subyacente, sobre todo las líneas B de Kerley en los ángulos costofrénicos. El corazón se agranda y reconoceremos el crecimiento ventricular izquierdo en la radiografía lateral porque crece superando la línea de la V.C.I.⁽⁸⁾ y al mismo tiempo se verticaliza, provocando la obliteración del ángulo que forma con el diafragma, el cual está ocupado normalmente por aire.

Otro mecanismo es el aumento de la permeabilidad de la barrera endotelial vascular⁽⁹⁾. Esta forma de edema se denomina no cardiogénico (Tabla 4).

Desde un punto de vista práctico, la presencia de un corazón de tamaño normal y la no existencia de hipertensión venosa pulmonar, sugiere edema no cardiogénico, aunque existen circunstancias en las que estos pacientes pueden presentar realmente un edema pulmonar de origen cardíaco. Se trata de las arritmias cardíacas agudas y el infarto agudo de miocardio, que producen un edema pulmonar antes de la dilatación del corazón.

2. Neumonía de etiología no habitual

Son las no causadas por el neumococo (Fig.11). En general, existen causas de disminución de las defensas del individuo, alcoholismo, estancia hospitalaria prolongada, transplantados, etc.⁽¹⁰⁾.

Radiológicamente pueden empezar como infiltrados bilaterales multifocales, confluentes que van extendiéndose, sugestivo de gérmenes gramnegativos o bien hongos (Fig.12A), o puede haber una fase inicial granular o reticular fina, denominado patrón en vidrio esmerilado que rápidamente se hace alveolar, típico de enfermos inmunodeprimidos, SIDA, etc., cuyos principales gérmenes son los virus y el *Pneumocystis jirovecii* (Fig.12B).



Figura 11. Condensación difusa y bilateral del espacio aéreo en neumonía por *Pseudomonas*.

3. Hemorragia pulmonar

La mayoría de los pacientes debutan con hemoptisis. Suele ser provocada por lesiones graves, con actividad inmunológica alterada como el síndrome de Goodpasture o alteraciones hematológicas malignas. Otras causas, fáciles de reconocer clínicamente, son la terapéutica anticoagulante y los traumatismos torácicos. Los hallazgos radiológicos son muy parecidos al edema no cardiogénico, presentándose como densidades confluentes difusas con broncograma aéreo, por lo que el contexto clínico es fundamental para el diagnóstico.

4. Aspiración pulmonar

Si la aspiración se realiza con el paciente en supino las densidades confluentes difusas se localizan y distribuyen en los segmentos apicales de lóbulos inferiores y en los posteriores de los lóbulos superiores, es decir, las zonas declives del pulmón. Los pacientes postoperados o comatosos son los que con mayor frecuencia presentan aspiraciones. Los alcohólicos están especialmente expuestos a presentar neumonía por aspiración.

5. Distrés respiratorio (SDRA)

Es un síndrome clínico complejo que puede presentarse después de diversas afecciones. Son numerosas las causas que lo producen. Las más frecuentes son el *shock*, el traumatismo severo, quemaduras, sepsis, pancreatitis y sobredosis de narcóticos. A las 12-24 horas del inicio de la disnea se observan densidades parcheadas, confluentes, que pueden llegar a ocupar todo el pulmón (Fig. 13). Estos infiltrados



Figura 12. A) Bronconeumonía por bacteria gramnegativa. Afectación bilateral y multifocal, con configuración lobulillar, dando un aspecto parcheado. B) Radiografía PA de un varón VIH positivo que muestra infiltrados reticulares finos o en vidrio deslustrado bilaterales. Se demostró infección por *Pneumocystis*.



Figura 13. SDRA. Radiografía PA en paciente con shock séptico por pancreatitis aguda, mostrando opacificación casi completa de ambos parénquimas pulmonares.

duran días o semanas, a diferencia del edema pulmonar. Cuando empieza a desaparecer, va surgiendo un patrón reticular que puede desaparecer, o progresar a una fibrosis irreversible.

El edema se puede distinguir del resto por la secuencia y rapidez de sucesos tan típica en estos pacientes con SDRA, la distribución más periférica, un corazón de tamaño normal y un pedículo vascular de anchura normal, lo que indica un volumen circulante normal.

Crónicas

Las causas más frecuentes son:

1. Adenocarcinoma pulmonar en su variedad bronquioloalveolar.
2. Tuberculosis.

3. Sarcoidosis.
4. Linfoma.
5. Idiopáticas: neumonitis descamativa, linfocítica, proteinosis alveolar, etc.

En general, son enfermedades de difícil diagnóstico, en las cuales es importante reconocer la existencia de un patrón alveolar. Conviene recordar que muchas veces hay afectación intersticial simultánea, ya que a medida que la enfermedad se hace más crónica, ocurre engrosamiento de los septos alveolares con fibrosis, lo cual cambia el patrón inicial a mixto o predominante intersticial.

1. Adenocarcinoma pulmonar (variedad bronquioloalveolar)

Es un tumor que se origina en los bronquios terminales o en el epitelio alveolar. Produce relleno de los alvéolos con células tumorales. Representa el 5% por ciento de los carcinomas pulmonares y se considera una variante con peculiaridad propia, tanto en su pronóstico como en sus manifestaciones radiológicas.

Radiográficamente puede verse como un nódulo aislado, una condensación tipo neumónica o una extensa lesión alveolar difusa cuando existe propagación por la vía aérea (Fig. 14).

2. Tuberculosis

Ocurre cuando existe una diseminación broncogena o endobronquial. La visualización de una combinación de una gran lesión cavitada con pared gruesa e irregular en un lóbulo superior y densidades múltiples

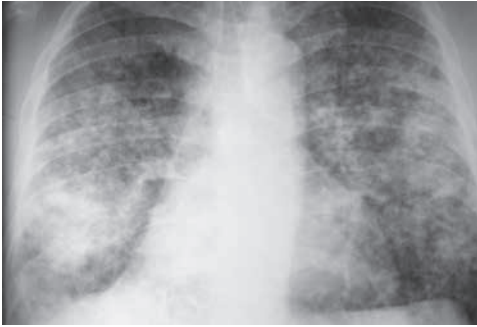


Figura 14. Carcinoma bronquioloalveolar. Radiografía PA mostrando la opacidad acinar, caracterizada por una marginación débil, forma nodular y tamaño de 4-8 mm. La confluencia de varios nódulos acinarios crea una opacidad de espacio aéreo más grande.

acinarios mal definidos diseminados del orden de 5-10 mm lo sugiere (Fig. 15).

3. Sarcoidosis

Provocan infiltrados alveolares mal definidos, que pueden ser de pequeño tamaño, en forma de focos nodulares bilaterales, pero pueden coalescer en grandes lesiones con broncograma aéreo. Generalmente ocurre con adenopatías hiliares simétricas bilaterales, aunque pueden ser las lesiones parenquimatosas la única manifestación. Los pacientes no presentan fiebre, pueden estar asintomáticos y esta discordancia clínico-radiológica nos facilita el diagnóstico.



Figura 15. Diseminación broncogena tuberculosa. Con frecuencia es un foco cavitado el que da lugar a la diseminación transbronquial de los microorganismos. La combinación de una cavidad irregular en lóbulo superior y densidades múltiples mal definidas sugiere este diagnóstico.

4. Linfoma

Ocasionalmente el linfoma de pulmón puede producir una imagen de proceso alveolar difuso (Fig. 16). Son imágenes similares a todas las anteriores. Es

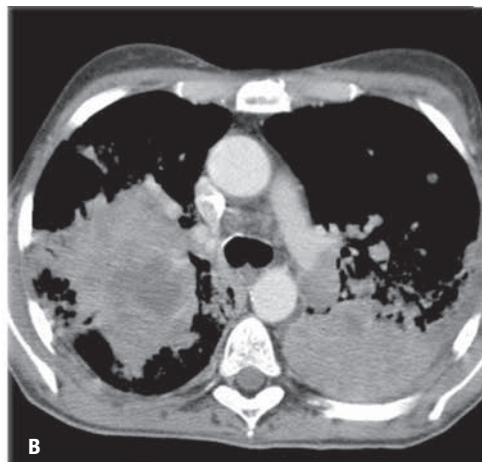
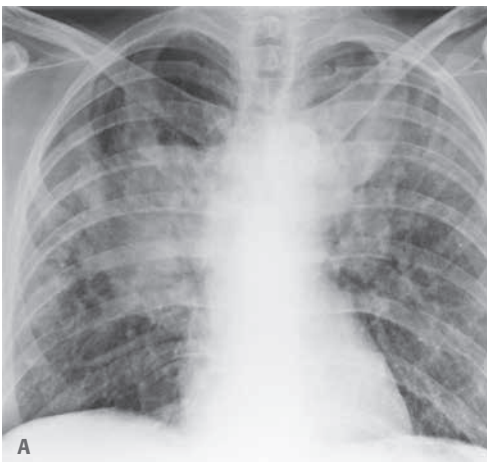


Figura 16. Linfoma. Condensación bilateral que en TC se demuestra que corresponde a masas pulmonares bilaterales.

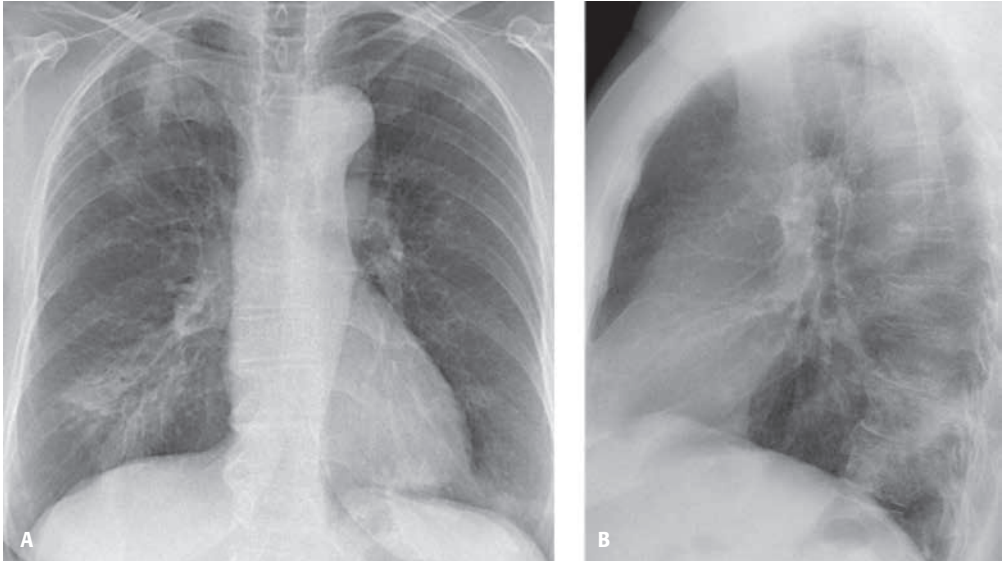


Figura 17. NOC. Densidades alveolares de predominio derecho.

importante distinguir estas lesiones de las neumonías intercurrentes que ocurren en estos pacientes.

5. Idiopáticas

Neumonitis descamativa, lipoidea, eosinófila, proteinosis alveolar, neumonía organizativa criptogenética (NOC) (Fig. 17), etc.

Son enfermedades raras. Se observan lesiones condensativas, multifocales, periféricas y basales, con mala definición, existiendo en algunas de ellas como la eosinófila, respeto de las áreas cercanas a los hilios pulmonares, dando la imagen inversa al edema pulmonar (Fig. 18).

B. Lesiones alveolares localizadas

Neumonía

Se caracteriza por una condensación lobar o segmentaria. Se observa una densidad confluyente que borra las imágenes vasculares normales (Fig. 19).

Es importante conocer que, a veces, durante las fases iniciales, el aspecto radiológico es de una morfología redondeada, dato que se observa con mayor frecuencia en niños. En 24-48 horas va desapareciendo esta forma y adquiriendo su morfología habitual.

La mayoría de las neumonías lobares son bacterianas, siendo el neumococo el microorganismo más



Figura 18. Neumonía eosinófila. Infiltrados alveolares con tendencia a la distribución periférica, dejando más oscuras las regiones centrales (signo de las alas de mariposa invertido).

comúnmente implicado. Sin embargo, las lobulillares suelen ser víricas o por micoplasma y son reconocidas por tener engrosamientos peribronquiales asociado a la densidad alveolar y pérdida de volumen por la atelectasia segmentaria.



Figura 19. Neumonía lobar por neumococo. Radiografía PA de un paciente con fiebre, escalofríos y tos productiva mostrando una condensación alveolar con broncograma aéreo en el lóbulo superior derecho.

Infarto pulmonar

El embolismo pulmonar es una causa importante de condensación segmentaria o lobar. Es producida por el edema y la hemorragia en los espacios aéreos. El aspecto radiológico es muy similar al que se observa en la neumonía lobar. La presencia de derrame pleural asociado tampoco sirve para distinguirlas. Signos que debemos fijarnos para intentar diferenciarlas son: si el área de condensación presenta una cavitación o si vemos en la radiografía lateral una densidad a nivel del seno costofrénico posterior con ángulo convexo hacia el pulmón, denominada "joroba de Hampton", sospecharemos embolismo pulmonar. La desaparición del infarto deja con frecuencia una cicatriz lineal o nodular en la base pulmonar⁽¹¹⁾.

Contusión pulmonar

Su diagnóstico es fácil por el antecedente traumático. La condensación aparece a las pocas horas y se resuelve en 48-72 horas.

Tuberculosis

Tanto la primaria como su reactivación cursan con consolidaciones parenquimatosas, generalmente en los lóbulos superiores, frecuentemente con cavitación en la postprimaria y acompañada de adenopatías hiliares y mediastínicas.

Otras

Neumonía obstructiva: la persistencia de una condensación lobar o segmentaria después de un trata-

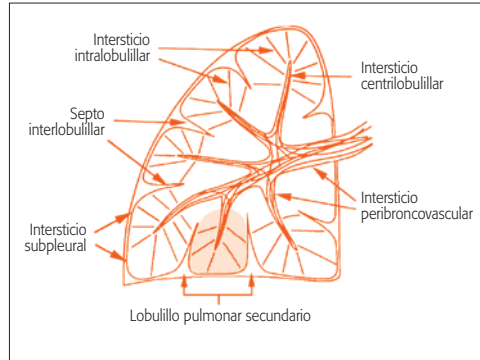


Figura 20. Anatomía del lobulillo secundario en TC de alta resolución.

miento correcto en un fumador, sobre todo si se cavita o desarrolla un absceso persistente, sugiere una neumonía obstructiva. Estos pacientes se deben controlar con radiografías seriadas hasta su total desaparición.

Carcinoma pulmonar y linfoma: cuando son localizados, pueden presentarse como una condensación lobar con broncograma aéreo, indistinguible de una neumonía bacteriana. Esta consolidación puede permanecer estable mucho tiempo y terminar evolucionando a lesión unilateral completa o enfermedad difusa.

Síndrome de Loeffler: suele visualizarse como condensación solitaria o infiltrados pulmonares mal definidos, migratorios con eosinofilia periférica, dato clave para su diagnóstico.

1.3. Patrón intersticial

El intersticio pulmonar está dividido en tres compartimentos anatómicamente continuos, pero conceptualmente distintos (Fig. 20). Las enfermedades se extienden fácilmente de uno a otro⁽¹²⁾.

- Espacio intersticial axial o peribroncovascular: es el tejido conectivo alrededor de las vías aéreas, arterias pulmonares y venas.
- Espacio intersticial periférico: comprende el intersticio centrilobulillar, los septos interlobulillares y espacio subpleural.
- Espacio intersticial parénquimatoso o acinar: se extiende entre las membranas capilares y en las paredes alveolares.

Conceptos importantes a recordar:

- a) Si bien puede haber enfermedades localizadas, el patrón intersticial generalmente es difuso, porque

los septos y cisuras no constituyen apenas barrera para la extensión de la lesión. Por esta razón, si en una radiografía simple una enfermedad está limitada por una cisura o un lóbulo, va en contra de la existencia de un patrón intersticial.

- b) La búsqueda de hallazgos asociados tiene mucho valor diagnóstico.
- c) Puede existir una lesión demostrada por biopsia con radiografía de tórax normal.
- d) Al no estar involucrada la vía aérea, no hay reducción del volumen del parénquima pulmonar de forma significativa.

Existen cuatro patrones radiográficos básicos de enfermedad intersticial:

1. Patrón lineal

El principal rasgo radiológico es la presencia de opacidades lineales, que se pueden comparar a una red de tamaño de malla variable, sobreañadidas al pulmón.

En general, las líneas intersticiales se disponen y distribuyen en todas direcciones, no se ramifican ni afilan, es decir, no cumplen caracteres de trama vascular normal e incluso, si es muy intensa la afectación, ocultan las líneas normales.

Las causas más importantes de patrón las podemos dividir en agudas y crónicas.

Agudas

Edema pulmonar (Fig. 21)

Se produce un engrosamiento peribroncovascular y septal. El paso siguiente es la búsqueda de otros signos que sugieran la existencia de insuficiencia cardiaca. Entre ellos están la cardiomegalia de cavidades izquierdas, redistribución vascular a lóbulos superiores, engrosamiento cisural y derrame pleural. El primer signo radiológico es la ausencia de vasos en los lóbulos inferiores que se acompaña de dilatación venosa en los superiores (recordemos que la vena está lateral al bronquio y la arteria medial), superando los 4 mm de diámetro y provocando un aumento y a veces práctica desaparición del ángulo hiliar, compuesto, como ya comentamos anteriormente, por la arteria interlobar y la vena del lóbulo superior, lo que traduce la existencia de hipertensión venosa.

Inflamatorias

Infecciosas provocadas por virus y *Mycoplasma* o no infecciosas como reacciones a fármacos, etc. (Fig. 22).

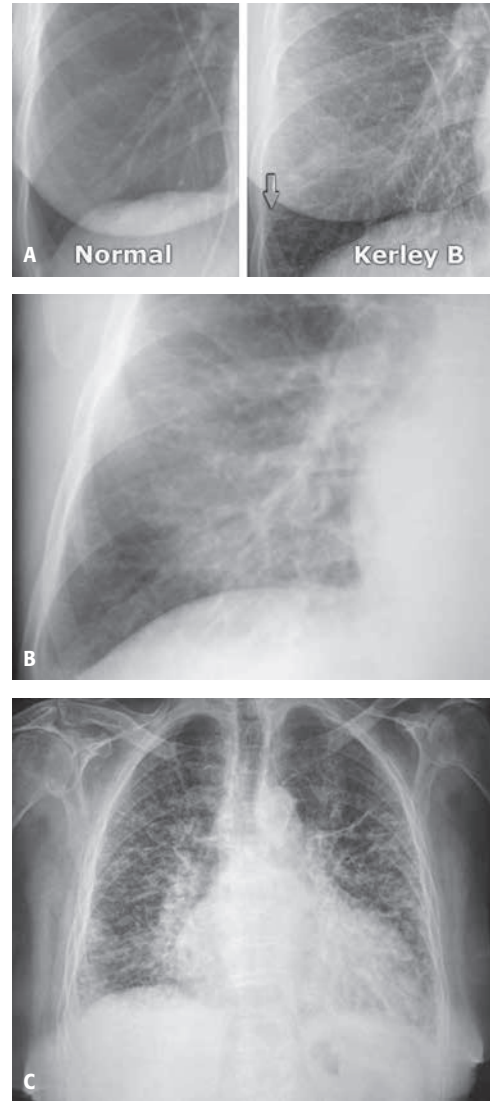


Figura 21. Patrón lineal. A y B) Vista anteroposterior del ángulo cardiofrénico derecho mostrando líneas horizontales típicas de Kerley B. C) Edema pulmonar intersticial. Vista PA mostrando cardiomegalia con redistribución del flujo sanguíneo a los lóbulos superiores, junto a borramiento de vasos perihiliares, asociado a líneas B de Kerley.

Crónicas

Linfangitis carcinomatosa

La enfermedad metastásica ocupa el intersticio por vía linfática. Los hallazgos típicos son el engrosamiento perivascular y peribronquial y de los septos interlobulillares de forma bilateral y predominantemente basal. Por tanto, vemos líneas de Kerley con patrón reticu-

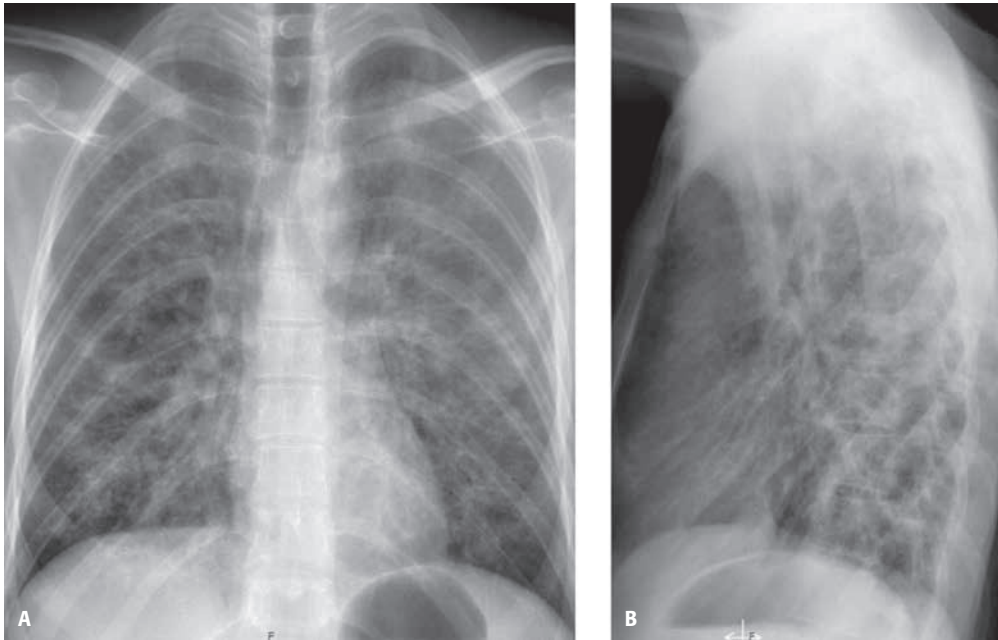


Figura 22. Neumonía por *Mycoplasma*. Engrosamiento broncovascular.

lar fino y engrosamiento de las cisuras (Fig. 23). Un hallazgo que suele acompañar es el derrame pleural por infiltración tumoral de los linfáticos subpleurales.

Colagenosis, asbestosis, posradioterapia, etc.

En sus primeras fases pueden ocasionarlo, progresando a patrón reticular grueso y finalmente fibrosis.

2. Patrón nodular

Se produce cuando se acumulan lesiones más o menos esféricas dentro del intersticio. El nódulo intersticial difiere del nódulo de espacio aéreo alveolar en que es homogéneo, bien circunscrito y definido, tiene una distribución uniforme y un tamaño menor de 5 mm. Nunca confluyen para formar condensaciones.

Las causas de patrón nodular son múltiples, pero fundamentalmente tenemos que pensar en dos: enfermedades granulomatosas (tuberculosis) y diseminación hematológica de tumores malignos.

Enfermedades granulomatosas

Tuberculosis miliar: la infección alcanza el pulmón por vía sanguínea y son atrapados en los capilares. Los granulomas crecen de forma casi esférica, creando un



Figura 23. Linfangitis carcinomatosa por carcinoma pulmonar. La radiografía posteroanterior de tórax muestra un patrón lineal, difuso y extenso en campo pulmonar izquierdo con líneas de Kerley A y B. Hay una tumoración en el hilio izquierdo con adenopatías.

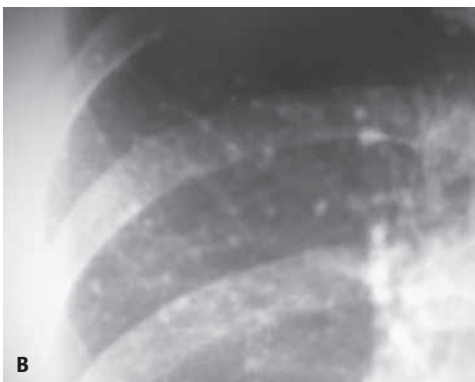


Figura 24. Tuberculosis miliar. Patrón micronodular, entre 2-4 mm, con diámetro uniforme y bordes nítidos.

patrón nodular (Fig. 24). Además, algunas enfermedades por inhalación, como la silicosis y aquellas condiciones idiopáticas como la sarcoidosis, se caracterizan

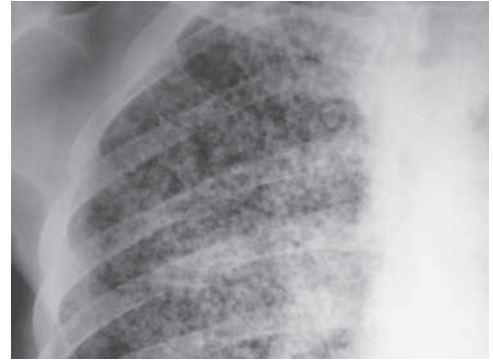


Figura 25. Diseminación hematogena metastásica por carcinoma renal. La radiografía PA muestra nódulos pequeños, pero mayores que en la tuberculosis, no confluentes y rodeados por pulmón aireado.

igualmente por la formación de lesiones nodulares discretas dentro del espacio intersticial de predominio en los lóbulos superiores.

Diseminación hematogena tumoral

Son nódulos de distintos tamaños, redondeados y periféricos, difíciles de diferenciar de los granulomatosos (Fig. 25). En general, si son muy pequeños y numerosos, es más probable que sean granulomas.

Otras

Neumoconiosis: cuya distribución característica es en los segmentos posteriores de los campos superiores. En ocasiones tienden a confluir y formar conglomerados que pueden evolucionar hacia una fibrosis masiva progresiva.

3. Patrón mixto reticulonodular

Puede ser que la orientación de algunas opacidades lineales sugiera un componente nodular adicional o ser el verdadero resultado de una mezcla de depósitos nodulares y engrosamiento difuso a lo largo del intersticio.

Sarcoidosis

Es la enfermedad que produce este patrón de forma genuina (Fig. 26). Afecta a adultos jóvenes y el 50% están asintomáticos. Los nódulos predominan en campos superiores. Además, se acompaña de infiltrados peribronquiales extensos y el 80% tienen adenopatías intratorácicas, fundamentalmente hiliares

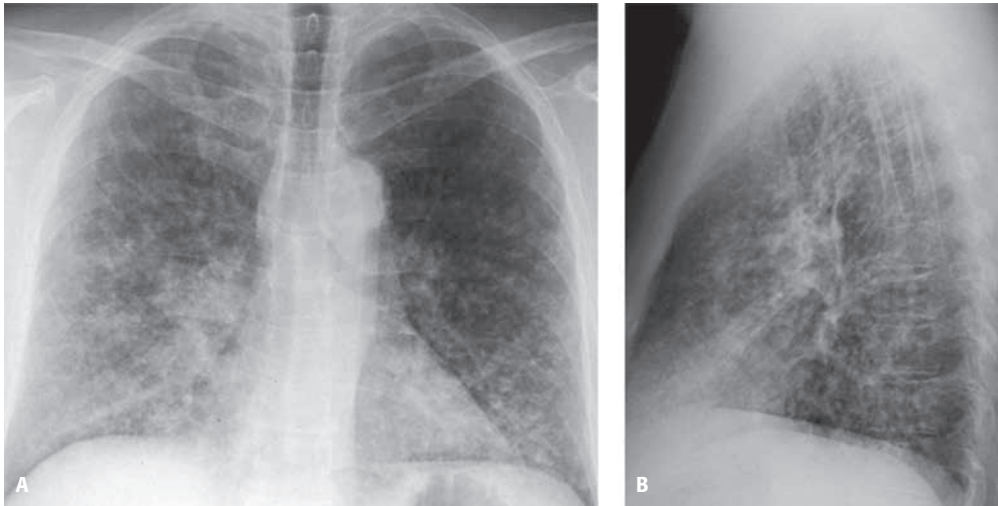


Figura 26. Sarcoidosis pulmonar. La radiografía PA y localizada de hemitórax derecho muestra densidades reticulonodulares bilaterales extensas, junto a adenopatías hiliares simétricas.

bilaterales y mediastínicas. El diagnóstico diferencial más importante es con la linfangitis carcinomatosa a la que se puede parecer enormemente. En la sarcoidosis y neumoconiosis es característico que las adenopatías se puedan calcificar en "cáscara de huevo". Los hallazgos radiológicos en ocasiones son indistinguibles, siendo el antecedente de la exposición al mineral en la neumoconiosis lo que nos orienta al diagnóstico.

Alveolitis alérgica extrínseca

Provocada por hipersensibilidad a polvos orgánicos. Desaparece con rapidez cuando cesa la exposición al antígeno, pero puede progresar a fibrosis si es repetida y continuada.

4. Patrón reticular grueso ("pulmón en panal" o destructivo)

Se caracteriza por la presencia de densidades reticulares gruesas, debidas a tejido fibroso, con interposición de espacios quísticos irregulares que varían en tamaño desde 5 a 10 mm, de predominio periférico. Representa el último estadio de la cicatrización del pulmón al verse modificada la arquitectura pulmonar por una fibrosis irreversible y terminal (Fig. 27).

Otros signos radiológicos que acompañan a la fibrosis intersticial son la distorsión broncovascular, las bronquiectasias por tracción y la pérdida de volumen del pulmón con elevación diafragmática. Una compli-

cación frecuente de este estado terminal pulmonar es el neumotórax espontáneo.

Son múltiples las enfermedades que pueden terminar en "pulmón en panal de abeja", incluyendo la fibrosis pulmonar idiopática, colagenosis, sarcoidosis, etc.

La distribución y predominio anatómico de este patrón ayuda en el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, una localización basal sugiere la presencia de asbestosis, esclerodermia, pulmón reumatoideo o fibrosis pulmonar idiopática. Una localización en los lóbulos superiores sugiere la presencia de sarcoidosis o granuloma eosinófilo.

1.4. Nódulos y masas pulmonares

A. Nódulo pulmonar solitario (NPS)

Se define como toda lesión redondeada u oval, menor de 3 cm de diámetro.

Son muchas las entidades que pueden manifestarse en forma de NPS, pudiendo ser de causa inflamatoria, tumoral, vascular, inhalatoria, anomalías del desarrollo, etc.

Las causas más frecuentes son el granuloma y el carcinoma broncogénico, que en conjunto llegan a ser el 90%, siendo otras patologías como los tumores benignos, metástasis, quiste hidatídico, etc., el 10% restante.

Las características del nódulo nos ofrecen datos indicativos de su naturaleza benigna o maligna, aunque no un diagnóstico de firmeza.

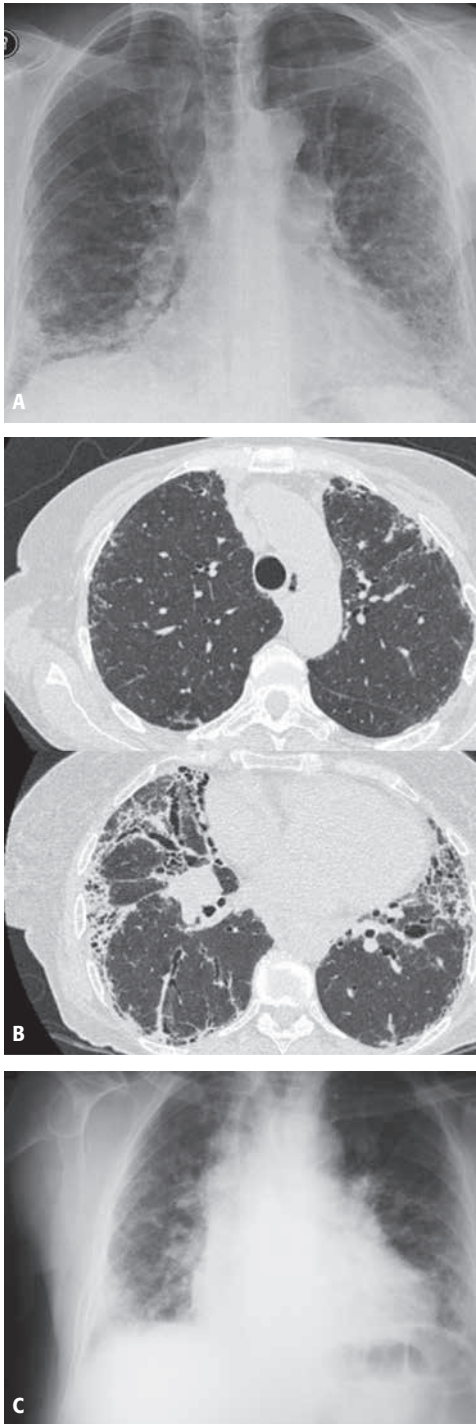


Figura 27. Fibrosis pulmonar idiopática. Existe elevación diafragmática con pérdida de volumen, densidades difusas en forma de infiltrados reticulares bilaterales gruesos y retracción hilar configurando la imagen "en panal de abejas".



Figura 28. Carcinoma pulmonar. Nódulo en lóbulo superior izquierdo de márgenes lobulados, cuya biopsia demostró tratarse de un adenocarcinoma.

Los nódulos benignos presentan calcificación en el 40-50% de los casos. Cuando esta es central, densa o laminada, es típica de lesión benigna. Los carcinomas de cicatriz pueden presentarla, siendo habitualmente excéntrica.

El contorno nítido, redondeado y recortado es signo de benignidad, mientras que los malignos muestran espiculaciones, umbilicaciones y suelen estar lobulados (Fig. 28). La presencia de una prolongación del nódulo hacia la pleura, llamada cola pleural, es típica del carcinoma.

Los nódulos benignos cavitados tienen márgenes lisos y paredes finas (menor de 4 mm) mientras que los malignos tienen paredes gruesas. El revestimiento interno es irregular y nodular en el carcinoma.

La presencia de broncograma aéreo irregular en el seno de la lesión es sugerente de adenocarcinoma pulmonar o linfoma.

La evaluación de la tasa de crecimiento del nódulo es quizás el signo de más valor radiológico y coste-efectividad. El tiempo de duplicación o doblaje (tiempo requerido por un nódulo para duplicar su tamaño) está entre 30 y 400 días para los malignos. Si dobla su tamaño más rápido o más lentamente, por lo habitual es benigno. Más fiable que el tamaño es la cuantificación del volumen del nódulo. Sin embargo, es difícil detectar el crecimiento en los nódulos pequeños y parecer radiológicamente estables, con la consiguiente demora en el diagnóstico. Los nódulos mayores, si permanecen estables en una radiografía durante un período de dos años, es un indicador fiable de benignidad.

Todas estas características radiológicas se valoran mejor con la TC. Cualquier nódulo que no cumpla los requisitos de benignidad debe realizarse TC que aporta una mayor precisión de las características semiológicas y, a su vez, es el método óptimo de estadificación en caso de proceso maligno.

B. Nódulos pulmonares múltiples

Las metástasis son la causa más frecuente. Pueden originarse de cualquier órgano y se presentan como nódulos de diferentes tamaños, siendo más frecuentes en las bases pulmonares por su mayor vascularización. Es importante conocer que las metástasis de los tumores óseos calcifican y pueden conducir al error de pensar en su benignidad.

Los linfomas y otras diversas etiologías, como infecciosas, inflamatorias y vasculares, son otras causas de nódulos múltiples.

C. Masas pulmonares

Se entiende por masa pulmonar todo nódulo superior a 3 cm de diámetro. En su semiología y características radiológicas debemos tener los mismos criterios que con los nódulos.

En el 80% de las masas la etiología es el carcinoma broncogénico. Se puede cavitarse por la necrosis central que provoca cuando son de gran tamaño, e incluso puede presentarse con un nivel hidroaéreo, observándose en estos casos una pared gruesa e irregular y a veces un nódulo mural sólido.

Otras patologías a descartar como causa de masa pulmonar son el quiste hidatídico y el absceso pulmonar.

En resumen, es fundamental para una correcta aproximación diagnóstica la correlación con los datos clínicos; estaremos ante una alta sospecha de metástasis si existe un tumor primario conocido, de una neumonía redonda en jóvenes con clínica infecciosa o infarto pulmonar si presenta disnea, dolor torácico o hipoxia.

Recordar igualmente que una patología situada en localización extrapulmonar, bien mediastino, pleura o pared torácica puede simular una lesión intraparenquimatosas. Por ejemplo, la loculación de líquido pleural en las cisuras interlobares se incluye entre las causas erróneas de masa pulmonar. Aunque en proyección PA suele verse una opacidad redondeada, es la radiografía lateral la que confirma la situación cisural. A este fenó-



Figura 29. Carcinoma de pulmón. Cavidad de pared gruesa.

meno se denomina “tumor evanescente”, que suele desaparecer al poco tiempo.

2. Disminución de la densidad pulmonar

2.1. Síndrome cavitario

Se denomina cavidad a un espacio que contiene gas rodeado por una pared de más de 1 mm de espesor. El aspecto radiográfico puede sugerir el diagnóstico etiológico.

- **Cavidades de pared fina:** bulla, quistes (hidatídico, pulmonar, etc.)
- **Cavidades de pared gruesa:** si predomina la parte sólida, hablamos de masa o nódulo cavitado. Si es movable con los cambios de posición, son entidades benignas como coágulos, etc. Por el contrario, la neoplasia es fija, irregular y a veces nodular (Fig. 29). Si predomina la cavidad, hablamos de cavidad de pared gruesa (ej. tuberculosis, absceso, neoplasia, etc.) si tiene al menos 4 mm o fina si tiene menos, siendo en estos casos la mayoría de etiología benigna.

2.2. Hiperclaridad pulmonar (aumento de la transparencia)

El primer paso es comprobar la técnica radiológica. Un alto contraste puede dar la falsa impresión de pulmones hiperclaros. También un centraje inadecuado del haz de rayos o la rotación del paciente lo puede ocasionar.

Las variaciones anatómicas también son causa de radiotransparencia pulmonar, por ejemplo el paciente muy delgado, la mastectomía radical o la hipoplasia de músculos pectorales.

La enfermedad generalizada pulmonar clásica que produce esta anomalía es la Enfermedad Pulmonar



Figura 30. Enfisema pulmonar. Aplanamiento difuso, hiperinsuflación con pulmones oligohémicos.

Obstruictiva Crónica (EPOC). Comprende un grupo de patologías que tienen en común una dificultad en el débito aéreo bronquial. Pueden darse independientemente o asociadas en proporciones variables.

1. Bronquitis crónica
2. Enfisema
3. Bronquiectasias

1. Bronquitis crónica

Es un diagnóstico clínico, no radiológico. Un 50% tienen radiografías normales. Los signos más comunes son el engrosamiento de las paredes de los bronquios visibles en las regiones parahiliares, el denominado "tórax sucio" por la acentuación de la trama broncovascular y la presencia de sombras tubulares paralelas de densidad aumentada llamadas "líneas de tranvía", producidas por la pared bronquial engrosada y fibrosis peribronquial. La hiperclaridad no es un rasgo característico.

2. Enfisema

Es una causa muy importante de pérdida de vascularización pulmonar. Provoca un atrapamiento de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal acompañado de destrucción de las paredes alveolares, produciendo la hiperclaridad pulmonar.

Existen dos tipos de enfisema: centrilobulillar y panacinar o panlobulillar. El centrilobulillar es más común, se desarrolla en fumadores y afecta predominantemente a los lóbulos superiores. El panlobulillar

TABLA 5. Signos radiológicos de enfisema.

| |
|---|
| Hiperinsuflación con descenso o aplanamiento diafragmático |
| Aumento del espacio retroesternal |
| Esternón inclinado anteriormente |
| Cifosis dorsal |
| Costillas horizontalizadas |
| Atrapamiento aéreo |
| Corazón pequeño y vertical |
| Arterias hiliares normales o prominentes |
| Oligohemia: disminución de calibre de los vasos periféricos |

no suele verse en fumadores, muestra predilección por los lóbulos inferiores y se asocia a déficit de alfa 1 antitripsina.

La radiología convencional permite distinguir dos tipos de enfisema:

- **Enfisema con déficit arterial:** se caracteriza por una hipertransparencia asociada a hipovascularización e hiperinsuflación (Fig. 30). Se corresponde con el enfisema panlobulillar, su aspecto general es no cianótico y el cor pulmonale es raro. Los signos radiológicos se encuentran resumidos en la tabla 5. A veces, encontramos asociado al mismo bullas que son espacios quísticos que contienen aire, cuyo diámetro varía de 1 cm al volumen de todo un hemitórax. Pueden producirse también en ausencia de enfisema. Una forma especial es el enfisema bulloso progresivo, en el que existen grandes bullas que van aumentando progresivamente de tamaño.
- **Enfisema con trama aumentada:** la trama broncovascular es prominente, con leve o ausente hiperinsuflación y atrapamiento aéreo discreto. Se corresponde con el enfisema centrilobulillar, su aspecto general es cianótico y su evolución es hacia la hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. Es frecuente su asociación con signos radiológicos de bronquitis crónica e íntima relación con el tabaquismo.

3. Bronquiectasias

Es la dilatación anormal e irreversible del árbol bronquial. Se clasifican en tres grupos:

- **Grupo I:** bronquiectasias cilíndricas: en las imágenes longitudinales aparecen como claridades tubulares de pared gruesa que se bifurcan y ramifican siguiendo el modo del árbol bronquial sin disminuir de calibre. En proyecciones transversales se obtiene la clásica imagen del anillo (el diámetro del bronquio y su pared es superior a la de la arteria pulmonar adyacente). Si la vía aérea se llena de moco o pus retenido, la apariencia tubular se transforma en una opacidad homogénea, en banda, ramificada, que se denomina sombra "en dedo de guante".
- **Grupo II:** bronquiectasias varicosas: mayor dilatación, con constricciones localizadas y terminación bulbosa. El aspecto es el de un collar de cuentas.
- **Grupo III:** bronquiectasias saculares o quísticas: dilatación que aumenta hacia la periferia. Son formaciones quísticas de pared gruesa, a veces con nivel hidroaéreo por acúmulo de moco y sobreinfección.

Hilios pulmonares

La sombra de los hilios, como ya se dijo en la parte de anatomía torácica, está formada por la arteria pulmonar y sus ramas derecha e izquierda, los bronquios principales y los ganglios linfáticos de la zona. Las venas o confluentes venosos superiores forman parte del mismo, pero las venas o confluentes venosos inferiores son más bajos y no forman parte.

El tamaño y la densidad son análogos en ambos lados, aunque puede haber ligeras diferencias en algunos casos. El izquierdo está situado más craneal en la gran mayoría de las ocasiones.

Hilio pequeño

Cuando aparece un hilio pequeño en relación con el otro, casi siempre es debido a alteraciones de las arterias pulmonares (hipoplasia o tromboembolismo) o hiperaireación en el pulmón correspondiente (enfisema unilateral).

Crecimiento hilar unilateral

Obedece generalmente a crecimiento de la arteria pulmonar, masa de origen bronquial o adenopatías en la región hilar. Menos frecuente es la etiología vascular.

El carcinoma broncogénico central provoca con frecuencia crecimiento hilar unilateral junto con aumento de la densidad. Los tumores periféricos se acompa-

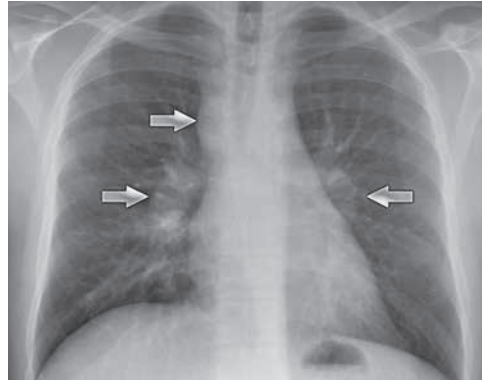


Figura 31. Sarcoidosis. Adenopatías hiliares y paratraqueales derechas.

ñan de un hilio agrandado por la afectación ganglionar regional. Otras causas neoplásicas que ocasionan afectación ganglionar unilateral son el linfoma y las metástasis de un carcinoma extratorácico.

Dentro de las causas inflamatorias, la tuberculosis pulmonar primaria de la infancia es una manifestación característica. Frecuentemente, a las adenopatías hiliares se añaden también mediastínicas. En general, cualquier proceso neumónico puede cursar con ganglios hiliares de carácter reactivo aumentados de tamaño.

Las lesiones vasculares que hacen crecer el hilio incluyen el embolismo pulmonar que, cuando es central, provoca crecimiento de la arteria pulmonar y una hiperclaridad periférica con práctica ausencia de vasos.

Crecimiento hilar bilateral

Las principales causas que pueden producir hilios grandes en ambos lados son de origen vascular o linfático.

Entre las causas linfáticas neoplásicas destacan los linfomas. Suelen acompañarse de adenopatías mediastínicas y derrame pleural. Las hiliares suelen ser asimétricas, con predominio de un lado. Las leucemias y las metástasis de carcinoma también las provocan, a veces, sin lesiones parenquimatosas. De las causas no neoplásicas, la sarcoidosis es una de las más frecuentes que cursa con adenopatías hiliares bilaterales (Fig. 31). Puede presentarse aisladamente, o asociada a lesiones pulmonares. También la tuberculosis y numerosas bacterias y virus pueden igualmente provocar hipertrofia ganglionar.



Figura 32. Hipertensión arterial pulmonar por enfisema. La radiografía PA y localizada demuestra un calibre de la arteria por encima del doble del bronquio acompañante.

Entre las causas vasculares debe destacarse el tromboembolismo pulmonar bilateral. Todas las enfermedades que dan lugar a hipertensión arterial pulmonar se presentan con dilatación de las arterias pulmonares y, por tanto, veremos crecimiento hilar bilateral y redistribución vascular a lóbulos superiores a expensas de dilatación de las arterias de los lóbulos superiores (Fig. 32). Igualmente, todas las cardiopatías congénitas con *shunts* de izquierda-derecha presentarán hilos aumentados de causa vascular, pero en estos casos lo que observaremos en la radiografía es una plétora pulmonar, con vasos aumentados arteriales y venosos, tanto en lóbulos superiores como inferiores.

Mediastino

Es el espacio extrapleural situado en el plano medio del tórax entre ambos pulmones. Su diagnóstico es a menudo difícil, debido a que la manifestación radiológica más común es un ensanchamiento de la silueta mediastínica. Frecuentemente, el dilema es diferenciar si el origen de la lesión es mediastínico, del pulmón adyacente o pleural.

Semiología general

Características radiológicas de las masas mediastínicas⁽¹³⁾:

- a) Interfase nítida, claramente definida con respecto al pulmón contiguo. Cuando una masa mediastí-

nica crece, empuja las pleuras visceral y parietal hacia el pulmón, lo que proporciona unos límites definidos.

- b) Formación de ángulos obtusos entre el margen de la lesión y el pulmón contiguo, debido a los ángulos producidos por la reflexión de la pleura sobre la lesión.
- c) Contacto íntimo con las estructuras mediastínicas (tráquea, esófago) desplazándolos.
- d) Si hacemos estudios inspiración-espирación o radioscopia, las masas mediastínicas no se mueven con el pulmón.
- e) No presentan broncograma aéreo. Si una lesión lo tiene, indica localización dentro del pulmón.
- f) Un signo interesante, pero poco conocido, es que en general las lesiones mediastínicas se ven bien en proyección PA, pero en la lateral se difuminan bastante, mientras que las pulmonares están mejor delimitadas.
- g) Si la masa se modifica con los cambios de posición, puede estar localizada en la pleura parietal, o en mediastino.
- h) Otro signo clásico es el signo del hilio tapado, aspecto importante para diferenciar una patología mediastínica de una cardiomegalia o derrame pericárdico. Esta última nunca oculta las arterias pulmonares en el hilio, sino que las desplaza hacia fuera; sin embargo, una lesión mediastínica puede ocultarlas (Fig. 33).

Patología del mediastino

- **Neumomediastino:** la principal manifestación radiológica son unas sombras lineales a lo largo de los márgenes mediastínicos, más visibles en el lado izquierdo siguiendo la aorta descendente, así como el signo del diafragma continuo que se manifiesta por la visualización de ambos hemidiafragmas sin interrupción en la línea media. Se asocia frecuentemente a enfisema subcutáneo cervical.
- **Neumopericardio:** es raro y generalmente suele ser producido por traumatismos, manipulación quirúrgica o perforación esofágica. La configuración está relacionada con las inserciones del pericardio. A diferencia del neumomediastino, el aire contornea la arteria pulmonar principal ya que es enteramente intrapericárdica, pero sin alcanzar el nivel del arco aórtico.

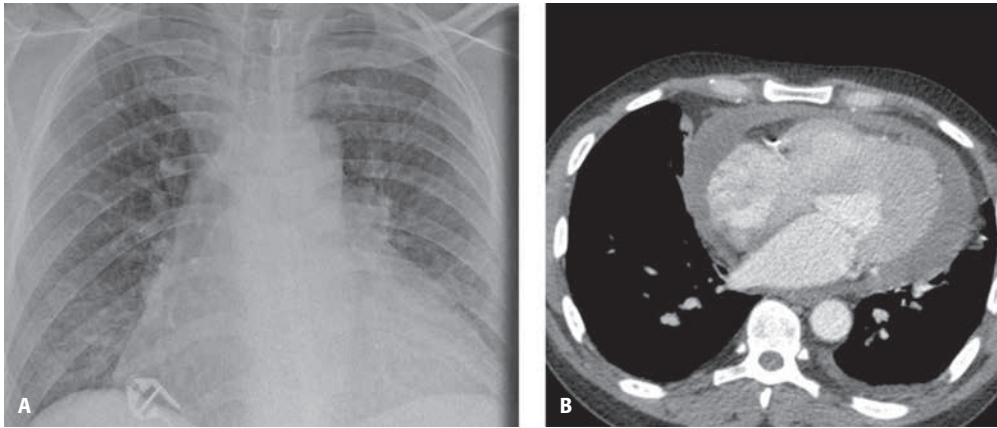


Figura 33. Derrame pericardico. Cardiomegalia sin ocultación de vasos hiliares.



Figura 34. Tumoración mediastínica con extensión al cuello. Pierde sus límites por encima de la clavícula.

Masas mediastínicas

a) Mediastino superior o entrada torácica

Su límite inferior estaría comprendido por una línea imaginaria que iría desde la unión manubrio esternal hasta el cuarto disco intervertebral de la columna torácica. El origen puede ser:

- **Tiroideas:** bocio
- **Neurógenas:** tumores del nervio vago y frénico
- **Extensión de infecciones del cuello.**

En la patología del mediastino superior es importante conocer el signo cérvico-torácico. Se basa en la anatomía de la zona, ya que la entrada torácica es un plano inclinado, más alto por detrás que por delante. El extremo anterior del pulmón no sobrepasa la clavícula, mientras que la porción más alta de los vértices es

posterior y se proyecta por encima de la clavícula. Por tanto, una lesión mediastínica anterior con extensión cervical pierde sus límites por encima del nivel de las clavículas (Fig. 34).

b) Mediastino anterior

Está limitado por delante por el esternón y por detrás por el pericardio y borde anterior de la tráquea. Las enfermedades más frecuentes en esta localización son:

- **Timoma** (Fig. 35): suele presentarse después de la cuarta década de la vida, suele ir asociado a miastenia, hipogammaglobulinemia adquirida, anemia y síndrome de Cushing, si bien su ausencia no lo excluye.
- **Teratoma:** se presenta en niños y adultos jóvenes, pudiendo contener grasa y calcificaciones, lo que facilita su diagnóstico.
- **Bocio tiroideo:** se origina en cuello y desciende por delante o detrás de la tráquea.
- **Linfoma:** cursa con grandes adenomegalias e invasión del timo.

c) Mediastino medio

Está limitado por delante por el corazón y por detrás por una línea que pase 1 cm por detrás del borde anterior de los cuerpos vertebrales dorsales. La mayoría de las patologías son malignas y corresponden a adenopatías. Las patologías más frecuentes son:

- **Adenopatías metastásicas:** por carcinoma bronquial, linfoma o cáncer extratorácico.

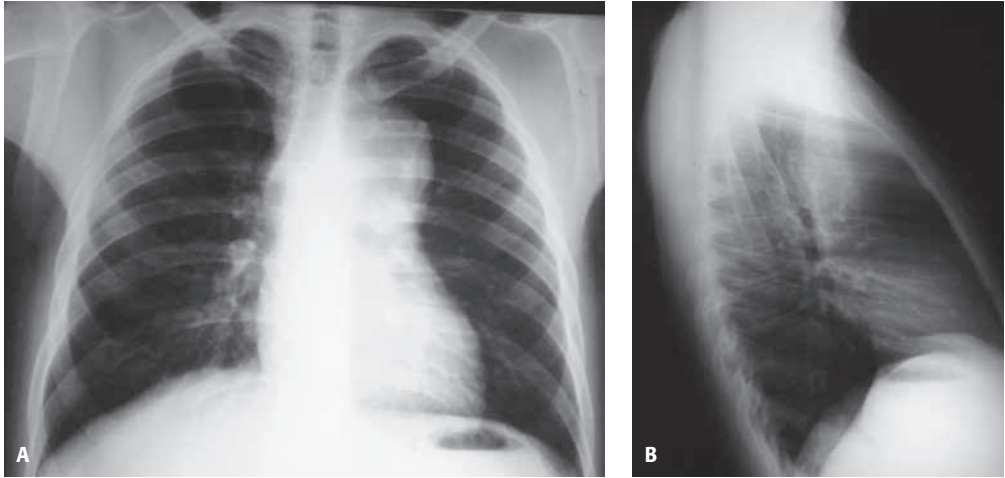


Figura 35. Tumoración en mediastino anterior, cuyo diagnóstico tras la extirpación quirúrgica fue de timoma.

- **Adenopatías inflamatorias:** bacterianas, hongos, víricas, sarcoidosis, etc.
- **Tumoraciones traqueales y esofágicas.**
- **Lesiones vasculares:** aneurisma del arco aórtico. Las alteraciones vasculares pueden tener en la radiografía de tórax el aspecto de masas. Las lesiones aneurismáticas pueden presentarse en este compartimento mediastínico, pero también en el mediastino anterior y posterior. Otros métodos de imagen (TC) serán necesarios para confirmar el diagnóstico.

d) Mediastino posterior

Está situado entre la línea imaginaria que conecta las vértebras dorsales 1 cm por detrás de su margen anterior hasta la pared torácica posterior. La característica radiológica fundamental de estas lesiones en la proyección PA de tórax es el ensanchamiento y separación de una o ambas líneas paraespirales que, como se comentó en el apartado de la anatomía, se encuentran adyacentes a los cuerpos vertebrales dorsales. Las principales patologías que se encuentran en este espacio son:

- **Tumores neurogénicos:** es la patología más frecuente (Fig. 36). Nacen de la región intercostal y de la cadena simpática. Son redondeados, bordes nítidos y densidad uniforme que de forma ocasional contienen calcificaciones. En su crecimiento producen otras anomalías radiológicas acompa-

ñantes como ensanchamiento de los agujeros de conjunción.

- **Abcesos paravertebrales:** causados por osteomielitis. Provocan destrucción del cuerpo y disco intervertebral.
- **Tumores vertebrales primarios y metastásicos:** mieloma, plasmocitoma, etc. Producen grandes lesiones líticas con masa de partes blandas acompañante.
- **Alteraciones de la aorta descendente:** el aneurisma disecante y el traumático desplazan la línea paraespinal izquierda y simulan la presencia de una masa en el mediastino posterior. Otras técnicas, como la TC, confirmarán el diagnóstico.

Pleura

La pleura parietal y visceral, en condiciones normales, no tienen expresión radiológica, si bien, la pleura visceral puede tener una representación a nivel de las cisuras en algunas proyecciones. La cavidad pleural es un espacio virtual ocupado por una mínima cantidad de fluido, que facilita el deslizamiento de las dos superficies pleurales entre sí.

1. Derrame pleural

Su apariencia depende de la cantidad de líquido, la posición del paciente y la presencia o no de adherencias entre la pleura visceral y parietal. Pequeñas cantidades se coleccionan inicialmente, por la acción de la

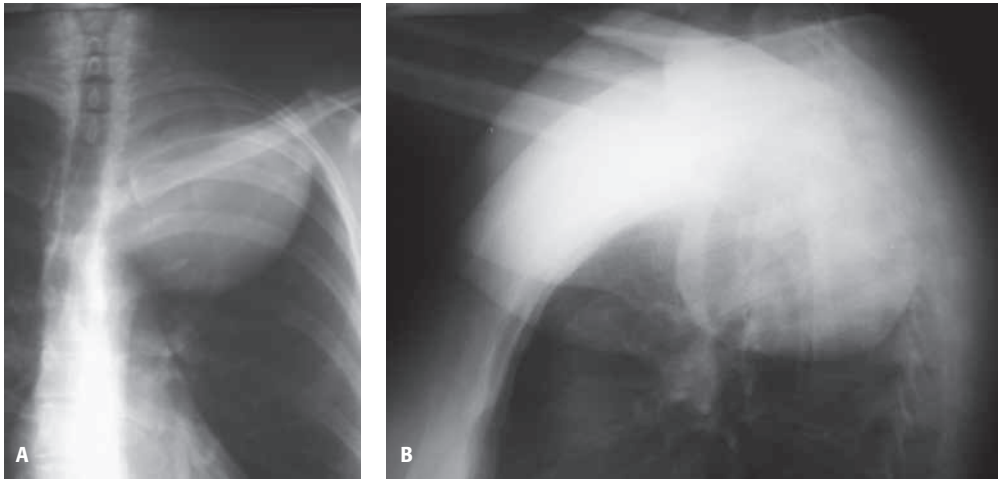


Figura 36. Tumoración en mediastino posterior. La radiografía PA y lateral muestra una masa en mediastino posterior, homogénea y con los extremos en forma de huso. Se trataba de un tumor neurogénico.

gravedad, en la base del hemitórax entre el lóbulo inferior y el hemidiafragma en una localización subpulmonar. En tal circunstancia la configuración radiológica simula una elevación diafragmática leve (por eso, la denominación de contorno pseudodiafragmático). Para detectar estas cantidades tan pequeñas realizaremos radiografías en decúbito lateral con rayo horizontal. Al acumularse mayor cantidad, el líquido se extiende hacia los senos costofrénicos posteriores y laterales. Una cantidad moderada de derrame en bipedestación presenta un aspecto característico, existiendo una densidad homogénea inferior en los senos costofrénicos laterales, con una interfase cóncava hacia el pulmón. Este margen cóncavo, denominado menisco pleural, es más alto lateralmente que medialmente en la radiografía PA. De forma similar, el menisco que se ve en la radiografía lateral asciende tanto en la parte anterior como posterior.

Cuando hay una distribución atípica del líquido pleural, debemos pensar en una enfermedad parenquimatosa subyacente. La loculación o encapsulación del derrame puede darse en cualquier zona del espacio pleural y se debe a adherencias entre las superficies pleurales, y por tanto suele producirse en el transcurso o después de pleuritis en general, empiema o hemotórax. Se diferencian de los libres en que pierden sus márgenes cóncavos haciéndose convexos hacia el pulmón. Los derrames loculados interlobares (el denominado

pseudotumor o tumor evanescente) (Fig. 37) son elípticos y provocados por descompensación cardíaca⁽¹⁴⁾.

Mientras que el derrame masivo produce desplazamiento mediastínico contralateral, el colapso pulmonar sin derrame pleural mostrará un desplazamiento hacia el lado opacificado.

2. Engrosamiento pleural

Se corresponde con una reacción inespecífica de la superficie pleural frente a determinadas agresiones. En nuestro medio es muy frecuente la presencia de engrosamientos pleurales en los vértices pulmonares (casquetes pleurales apicales). Este engrosamiento puede ser unilateral, aunque es más frecuente bilateral y aunque se atribuyen a lesiones tuberculosas residuales, no debe olvidarse la posible existencia de procesos neoplásicos (tumor de Pancoast) que pueden originarse a este nivel.

En ocasiones aparecen placas calcificadas circunscritas o localizadas, tanto en la pleura parietal costal inferior como en su cara diafragmática, que son típicas de enfermedad producida por la inhalación de asbesto (Fig. 38).

Cuando se produce un engrosamiento pleural masivo, puede ir acompañado de la presencia de calcio de forma localizada o difusa, produciendo un fenómeno restrictivo del pulmón denominado fibrotórax o paquipleuritis (Fig. 39).

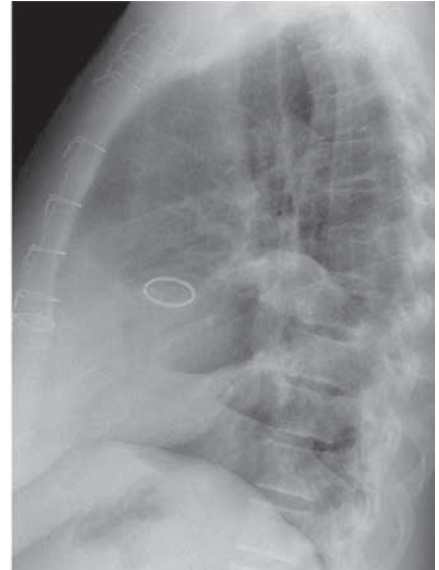
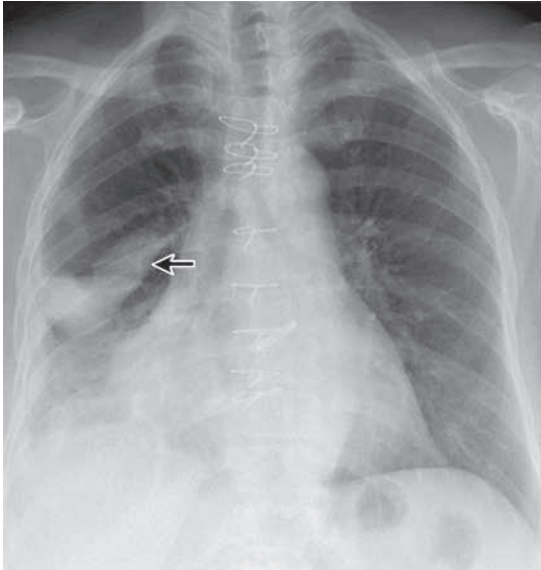


Figura 37. Derrame pleural en cisura por insuficiencia cardíaca.



Figura 38. Engrosamientos pleurales bilaterales en pleura costal. Focos de tejido fibroso con grosor de 2 a 15 mm.

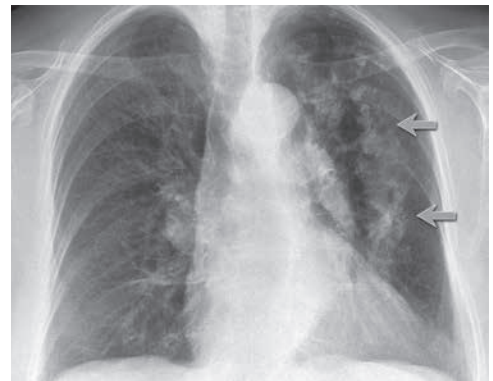


Figura 39. Paquipleuritis izquierda. Fibrosis pleural generalizada provocada por depósito de material fibrinoso en la pleura.

3. Neumotórax

El hallazgo radiológico clásico es la visualización de la pleura visceral como una línea curva paralela a la pared torácica, que separa el pulmón parcialmente colapsado del aire pleural periférico. Si se sospecha clínicamente pero no se identifica la línea pleural (puede estar oculta por una costilla superpuesta), es útil una radiografía con el paciente en bipedestación en espiración máxima. La hiperclaridad está exenta de vascularización, es decir, los vasos pulmonares acaban

antes de la línea pleural y nunca la sobrepasan. Otras circunstancias, como pliegues cutáneos, pueden ser el origen de esta sutil línea pero, en este caso, los vasos se visualizarán más allá de la línea.

4. Tumores pleurales

- **Tumor fibroso localizado:** bien delimitado y encapsulado con un borde incompleto y afilamiento gradual de su borde superior e inferior, lo que demuestra su origen extrapulmonar. Suelen



Figura 40. Mesotelioma maligno. Radiografía posteroanterior de un varón que muestra densidades pleurales lobuladas rodeando el pulmón derecho. A pesar del derrame pleural, no hay desplazamiento mediastínico contralateral por la infiltración de la superficie pleural mediastínica.

tener un corto pedículo que lo une a la pleura y cambian de posición con los movimientos respiratorios. No se relacionan con exposición al asbesto.

- **Mesotelioma maligno difuso:** lo más habitual es presentarse como masas nodulares e irregulares a nivel de la convexidad pulmonar, el mediastino o el diafragma. Se asocia a derrame pleural pero, a diferencia de otros derrames, no se acompaña de desplazamiento mediastínico contralateral, sino que debido a la formación de una "piel" o "coraza" pleural, produce una disminución del volumen pulmonar (Fig. 40).

Pared torácica

La pared torácica está formada por músculos, huesos, cartílagos, grasa, tejido conectivo, nervios, vasos sanguíneos y linfáticos.

La pleura parietal va a limitar las lesiones que ocupan este espacio. Las lesiones que afectan a esta zona producen una imagen o signo característico que suele recibir el nombre de signo extrapleural o "signo de la embarazada". Estas lesiones suelen presentar un borde interno liso y bien definido. En general, los bordes superior e inferior forman ángulos obtusos en su relación con la pared costal; estos signos radio-



Figura 41. Masas extrapleurales por mieloma. Radiografía PA mostrando lesiones en la pared torácica, mediante la identificación del signo radiológico del borde incompleto. Solamente se visualiza su borde medial cuyos extremos se afinan en forma de huso. La destrucción costal reduce el diagnóstico casi siempre a mieloma o metástasis.

lógicos son los que los diferencian de las lesiones pulmonares próximas a la pared torácica, donde los ángulos suelen ser agudos, además de presentar bordes peor definidos.

Las lesiones extrapleurales suelen acompañarse de afectación de otras estructuras de la pared torácica, costillas, partes blandas, vasos, nervios o músculos. La visualización de una lesión costal satélite suele ser frecuente y confirma el diagnóstico de una afectación extrapleural.

Una amplia variedad de procesos afectan a la pared torácica.

- **Enfermedades infecciosas:** piógena o tuberculosa. Mayoritariamente afecta a los cuerpos vertebrales en forma de osteomielitis o espondilodiscitis.
- **Tumores de tejidos blandos:** suelen ser benignos. Desplazan la pleura hacia dentro formando, como ya se ha comentado, un ángulo obtuso con la pared torácica, con los extremos en forma de huso. Sus bordes son incompletos, visualizándose el interno por la interfase de la masa con el aire, pero el externo se pierde cuando la masa se continúa con las partes blandas de la pared torácica.
- **Tumores óseos:** suelen ser malignos, la mayoría ocurren en costillas y corresponden a mieloma o metástasis. Se ven como lesiones líticas bien definidas asociadas a masa extrapleural de partes blandas, similar a los benignos. El dato clave es la destrucción costal, lo que confirma su agresividad (Fig. 41).

En conclusión, la forma y los bordes de las densidades periféricas en las radiografías convencionales sirven para definir si la densidad es parenquimatosa, pleural o extrapleural. Quizás, la mayor complicación es diferenciar un tumor pleural localizado de una masa benigna situada en la pared torácica, ya que los signos radiológicos pueden ser muy similares. En estos casos la TC ha supuesto un gran avance en el estudio de la patología extrapleural, permitiendo una localización y caracterización más precisa de estas lesiones periféricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Red JC. Radiología torácica. Patrones radiológicos y diagnóstico diferencial. Barcelona: Doyma; 1993.
2. Heitzman ER. The lung: Radiology. Pathologia correlations, 2ªed. St. Louis: Mosby; 1984.
3. Tocino I. Diagnóstico por la imagen en el tórax. Monog Diag Imag. 1987; 1: 37-55.
4. Cepeda T, Pedrosa CS. El tórax: Técnicas de exploración. En: Pedrosa CS, ed. Diagnóstico por la Imagen. Tratado de Radiología Clínica. Madrid: Interamericana; 1986. p. 103-28.
5. Templeton PA. Mediastinal lesions. Syllabus: A categorical course in diagnostic radiology. Chest Radiology. Chicago: RSNA; 1992. p. 273-86.
6. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the lung. Philadelphia: Lippincott-Raven-Press; 1996.
7. Mata Olmo I, Álvarez Sanz C, Ferreirós Domínguez J. Anatomía radiológica del torax: Estudios convencionales. Monogr Diag Imag. 1988; 2: 1-14.
8. Felson B. Chest roentgenology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1973.
9. Heitzman ER. The mediastinum. Radiologic correlations with anatomy and pathology. Berlin: Springer-Verlag; 1988.
10. Webb WR. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. AJR. 1990; 154: 7.
11. Fraser RG, Pare JAP, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP. Diagnosis of diseases of the chest. 3ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1989. p. 86-127.
12. Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. The radiographic distinction of cardiogenic and non-cardiogenic edema. AJR. 1985; 144: 879-94.
13. Fraser RG, Paré JAP. Diagnosis of diseases of the chest. Philadelphia: W.B. Saunders; 1978.
14. Light RW. Pleural diseases. 2ª ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990. p. 9-19.

TAC, RMN y PET en enfermedades torácicas

J.D. García Jiménez, F.L. Gil Muñoz

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los procesos del tórax van a precisar del apoyo diagnóstico de una técnica radiológica para su valoración. Estas son un componente fundamental en la evaluación de las enfermedades torácicas. La radiografía de tórax es la prueba radiológica fundamental en el diagnóstico inicial por su bajo coste, fácil realización y relativa buena sensibilidad. Aporta información y nos ayuda a decidir si son necesarias otras técnicas radiológicas. La ecografía torácica (ET), se desarrollará ampliamente en otro tema del Manual y su creciente introducción en el campo de la neumología obliga a que la consideremos someramente en este capítulo. Describiremos aquí otras técnicas avanzadas de diagnóstico por imagen en las enfermedades torácicas, como son: la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

ECOGRAFÍA TORÁCICA

Introducción

Durante años el pulmón se había considerado una zona ciega al estudio con ultrasonidos debido a la gran presencia de artefactos en la exploración pulmonar. Lichtenstein⁽¹⁾ aporta una nueva perspectiva: es precisamente el estudio de dichos artefactos sobre los que se apoyará el diagnóstico de la enfermedad pulmonar.

La ET es útil en la valoración de enfermedades del parénquima pulmonar periférico, pleura, pared torácica,

diafragma y mediastino, y también es de gran utilidad como guía de procedimientos intervencionistas diagnósticos y terapéuticos⁽²⁾.

Anatomía normal

La pared torácica se ve como una serie de capas de tejidos blandos. Las más superficiales, ecogénicas, corresponden a la piel, y las inmediatamente inferiores, hipoeoicas, al tejido celular subcutáneo y los músculos intercostales⁽³⁾. Con la sonda ecográfica en posición longitudinal se observan las costillas, que se ven como unas estructuras curvilíneas, ecogénicas con sombra acústica posterior, y, entre ellas, aproximadamente a 0.5cm por debajo de la línea costal, la línea pleural, que es una banda ecogénica, de hasta 2 mm de grosor. Durante los movimientos respiratorios, esta línea tiene un movimiento ondulante hacia delante y atrás respecto la pared torácica, que representa el movimiento de la pleura visceral con la parietal, conocido como el signo de "deslizamiento pulmonar" (*lung sliding*) o "signo del planeo" (*gliding sign*)⁽⁴⁾.

El hecho de que los ultrasonidos sean atenuados por el aire y, a su vez, se reflejen por la gran diferencia de impedancia acústica en la interfase pleura-pulmón, hace que el parénquima pulmonar normal no sea visible por debajo de la pleura⁽⁵⁾. La diferencia de impedancia acústica da lugar a dos artefactos característicos:

a) Artefacto de reverberación o "líneas A": Se trata de una imagen horizontal formada por líneas hiper-ecogénicas, paralelas equidistantes, situadas por

debajo de la línea pleural, que representan la reverberación del sonido sobre esta.

- b) Artefacto en cola de cometa o "líneas B": Es una imagen vertical originada en la superficie pleural y que se extiende por el parénquima pulmonar hasta el fondo de la pantalla. Se debe a la reflexión del haz de ultrasonidos al encontrar un área intersticial engrosada, por la gran diferencia de impedancia acústica entre el aire y el agua existente en los septos interlobulillares engrosados por edema o fibrosis.

Debe recordarse que: los hallazgos ecográficos en el pulmón normal son el signo del "deslizamiento pulmonar", la línea pleural y las líneas A y B.

Indicaciones

Las principales indicaciones de la ET se recogen en la Tabla 1.

1. Enfermedad pleural

Es en la enfermedad pleural donde tradicionalmente la ET ha tenido mayor difusión⁽⁶⁾, en especial en el diagnóstico y la punción del derrame pleural.

Derrame pleural

La ecografía es más precisa (sensibilidad del 100% y especificidad del 99,7%) que la radiografía convencional para detectar derrames pleurales, ya que puede visualizar a partir de 5 ml de líquido.

El aspecto ecográfico de un derrame pleural depende de su naturaleza, causa y cronicidad. Se caracteriza por la desaparición del signo de deslizamiento pulmonar, está localizado en áreas declives del tórax y se visualiza como una cámara, generalmente anecoica, limitada inferiormente por el diafragma, en la superficie por la pleura parietal y, en la profundidad, por la pleura visceral.

Por sus características ecográficas, los derrames pueden dividirse según presenten ecos internos, septos (gruesos o finos y móviles) y/o modularidad pleural, o sean totalmente anecogénicos⁽²⁾. La presencia de ecos, septos o nódulos permite catalogarlo de exudado.

Engrosamientos pleurales

Se visualizan como una banda hipocóica gruesa superficial a la interfase pleura-pulmón. Los engrosamientos pleurales pueden ser secundarios a una

TABLA 1. Indicaciones más frecuentes de la ecografía en patología torácica.

Enfermedad pleural

- Derrame pleural
- Engrosamientos pleurales
- Masas pleurales
- Neumotórax

Enfermedad pulmonar

- Consolidación pulmonar
- Neumonía
- Atelectasia
- Absceso pulmonar
- Neoplasia
- Infarto pulmonar
- Contusión
- Tromboembolismo pulmonar
- Enfermedad pulmonar intersticial

Pared torácica

- Masas
- Adenopatías
- Costillas
- Esternón

Mediastino

pleuritis o corresponder a placas pleurales. La pleuritis se manifiesta como una interrupción de la línea pleural con engrosamiento irregular de la pleura visceral. Por su parte, las placas pleurales relacionadas con la exposición al asbesto se manifiestan como engrosamientos hipocogénicos, con amplia sombra acústica posterior si están calcificados⁽⁷⁾.

Masas pleurales

Las neoplasias pleurales benignas (lipoma, schwannoma, condroma, tumor fibroso localizado benigno) son poco frecuentes y solo representan el 5% de los tumores pleurales. Se trata de lesiones bien delimitadas y moderadamente ecogénicas, que pueden presentar un discreto derrame pleural.

Las masas malignas de la pleura incluyen el mesotelioma, el linfoma y las metástasis. Ecográficamente, el mesotelioma se manifiesta como un engrosamiento irregular, a veces nodular, asociado a importante derrame pleural⁽⁸⁾. Los depósitos subpleurales linfomatosos son infiltrados hipocóicos en forma de cuña. Las metástasis ecográficamente se manifiestan en forma de nódulos de tamaño superior a 5 mm en la pleura parietal y por lo general se acompañan de derrame pleural⁽⁷⁾.

Neumotórax

Se manifiesta mediante la ausencia de artefactos de cola de cometa⁽⁹⁾ y de deslizamiento pulmonar, la existencia de reverberaciones lineales posteriores exageradas y de las imágenes de punto de pulmón (*lung point*)⁽¹⁰⁾, que representa la transición entre el aire del neumotórax y el del parénquima pulmonar normal.

2. Enfermedad pulmonar Consolidación pulmonar

La consolidación pulmonar se observa como una estructura tisular difusamente hipoecoica (iso/hipoecoica al hígado), limitada por la línea pulmonar y, en la profundidad, por un borde irregular en conexión con el pulmón aireado. Puede tratarse de:

- *Neumonía*: en fases iniciales el pulmón se muestra difusamente ecogénico, con un aspecto ecográfico similar al del hígado con márgenes irregulares y, a menudo, imágenes lineales ramificadas hiperecogénicas en su interior, que corresponden a broncograma aéreo⁽¹¹⁾. En fases más avanzadas, y tras tratamiento antibiótico, las consolidaciones neumónicas muestran múltiples imágenes aéreas en su interior que traducen curación del parénquima pulmonar con progresiva aireación.
- *Atelectasia*: un problema importante en radiología es distinguir entre atelectasia obstructiva y atelectasia pasiva por derrame pleural. En las atelectasias pasivas se pueden evidenciar: moderado derrame pleural, consolidación del parénquima pulmonar de morfología triangular, márgenes irregulares con el parénquima pulmonar aireado y reventilación parcial durante la inspiración o después de la toracocentesis. En las atelectasias obstructivas la ecografía muestra: escaso derrame pleural, consolidación hipoecogénica del parénquima, lesiones focales, broncograma líquido, lesión central obstructiva y ausencia de reventilación durante la inspiración.
- *Absceso pulmonar*: es una imagen nodular/ovalada de bordes bien/mal definidos, paredes gruesas, irregulares y ecogénicas, una cavidad central hipoecogénica y, contenido anecoico, con ecos y septos internos, ecos por gas o un nivel hidroaéreo en la cavidad.
- *Neoplasia*: únicamente pueden evaluarse mediante ecografía las neoplasias que presenten contacto pleural. Generalmente es una masa

hipoecoica de bordes bien definidos, que suele presentar refuerzo acústico posterior.

- *Infarto pulmonar*: las áreas de infarto pulmonar pueden identificarse en la ecografía como lesiones hipoecogénicas de morfología triangular con base periférica. En fases iniciales sus límites son mal definidos, pero con el tiempo se delimitan mejor; también pueden visualizarse un bronquiolo en disposición central, como una imagen hiperecogénica lineal, y el vaso aferente congestivo⁽¹²⁾.
- *Contusión*: hay una pérdida del movimiento pleural, múltiples líneas B (enfermedad pulmonar intersticial) y una lesión parenquimatosa periférica constituido por imágenes hipoecoicas subpleurales de las que pueden emerger líneas B.

Tromboembolismo pulmonar

Es característica una mayoría de líneas A en la pared torácica anterolateral sin líneas B.

Enfermedad pulmonar intersticial

Ecográficamente se caracteriza por el incremento de líneas B en la superficie pleural, que pasan a denominarse patrón B o cohetes (*rockets*). Cuanto mayor es la pérdida de aireación pulmonar, mayor es el número de líneas B, y su intensidad se incrementa con los movimientos respiratorios.

3. Pared torácica Masas

La ecografía es sensible, pero muy inespecífica, para la detección de masas en la pared torácica. Por lo tanto, su papel en el estudio de estas masas queda relegado a la detección de la misma⁽¹³⁾.

Adenopatías

La ecografía es muy útil en la detección y caracterización de adenopatías, especialmente en la axila y fosa supraclavicular⁽¹⁴⁾. En cuanto a la caracterización de dichas adenopatías, permite distinguir ganglios reactivos de aquellos que presentan infiltración neoplásica.

Costillas y esternón

La ecografía es útil en la detección de fracturas costales y esternón. La aparición del fenómeno de la chimenea (*chimney phenomenon*) permite diagnosticar las fracturas en que no existe desplazamiento de

los bordes. Este fenómeno consiste en la presencia de reverberaciones posteriores en el punto de fractura.

Diafragma

La exploración ecográfica del diafragma es dificultosa y, en condiciones normales, se realiza a través del abdomen. La exploración en tiempo real permite la visualización del movimiento del diafragma y su cuantificación⁽¹⁵⁾.

4. Mediastino

Aproximadamente el 75% de las masas del mediastino se encuentran en los compartimentos anterior y medio. Estos espacios son accesibles mediante ecografía, hecho que permite estudiar dichas masas mediastínicas y valorar la infiltración de vasos o la naturaleza quística de las lesiones.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Introducción

La imagen obtenida por TC se introdujo en 1972. Posteriormente, su aplicación a la medicina le permitió a Sir Godfrey Hounsfield y A. Cormack obtener el Premio Nobel de Medicina en 1979.

El paciente se sitúa en una camilla rodeado por un arco emisor y detector. Los impulsos generados durante el movimiento del arco pueden ser helicoidales o circulares, generando así los diferentes tipos de TC (helicoidal, circular, axial, etc.). Estas señales se convierten, transforman y digitalizan mediante complejos algoritmos matemáticos en imágenes⁽¹⁶⁾. A cada valor de atenuación es asignado un píxel de imagen. Expresado en unidades Hounsfield (H), las señales obtenidas son proporcionales a la atenuación del rayo en los tejidos, cuya escala va desde 0 para el agua, (-)1.000 para el aire hasta (+)1.000 para el calcio y el metal.

Ha habido una gran evolución en el desarrollo tecnológico de la TC. La principal ventaja es la reducción del tiempo de adquisición de corte. La TC convencional se basa en la obtención de secciones contiguas del organismo, haciendo avanzar progresivamente al paciente que se encuentra en decúbito supino en una camilla. Durante la rotación del tubo, el paciente y la camilla permanecen inmóviles y, tras un recorrido de 360°, la camilla avanza el equivalente al grosor del corte programado⁽¹⁷⁾.

Las TC usadas en la mayoría de instituciones son helicoidales (espirales o volumétricas). Su funciona-

miento consiste en la inclusión en el equipo de varias filas de detectores y canales de información por cada rotación del gantry. La TC helicoidal adquiere los datos por el sistema durante la rotación continua del tubo de rayos X, mientras se produce un desplazamiento longitudinal simultáneo de la mesa con el paciente, a una velocidad constante. Esto permite la reconstrucción de entre 800 a 1.500 imágenes en una rotación de 360° alrededor del paciente. Las ventajas son: reducción de artefactos en relación al movimiento y mejoras en imágenes angiovasculares ampliando zonas de estudio torácico bi-tridimensionales en el tiempo de una sola respiración.

Los parámetros establecidos por el operador son varios, por ejemplo el grosor de los cortes, denominado colimación. Según la zona examinada será de: mediastino 2,5 mm, parénquima pulmonar 1,25 mm, y entre 1-1,25 mm para angioTC, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y pequeños nódulos pulmonares.

Patrones pulmonares visibles en la TC

El pulmón normal tiene una atenuación aproximada -700 a -900 H. Obtenemos aumento de la opacidad en: nódulos (opacidades localizadas), consolidaciones (opacidad de parénquima que oscurece vasos y bronquios) e imágenes en vidrio deslustrado (opacidad difusa que no oscurece los vasos y vía aérea). La opacidad disminuida puede ser focal o difusa: quistes, enfisema y bullas-*blebs*. La atenuación en mosaico nuestra regiones opacas y radiolucientes alternantes en el parénquima, con tamaños de los vasos diferentes.

La distribución craneal/caudal o central/periférica nos ayudará en el diagnóstico diferencial: central (sugiere enfermedad relacionada con árbol broncovascular), periférica (aparece en situaciones agudas como infartos pulmonares, émbolos, aspiraciones y en subagudas-crónicas, como neumonías eosinófilas, organizada, fibrosis). En lóbulos superiores se relaciona con enfermedades de vía aérea central y perilinfáticas (tipo sarcoidosis, tuberculosis, histiocitosis). En lóbulos inferiores suelen ser procesos fibróticos y otros dependientes de la gravedad (aspiración y enfermedades hematológicas).

Indicaciones y aplicaciones de la TC

La TC es la segunda técnica radiológica utilizada en el diagnóstico y seguimiento de las patologías relacionadas con el tórax. Las principales indicaciones de la TC en patología torácica se recogen en la tabla 2.

TABLA 2. Indicaciones de la TC en patología torácica.**Parénquima pulmonar**

- Sospecha clínica con radiografía de tórax normal
- Lesión focal
 - Lesión focal nodular:
 - Lesión no determinada: diferenciación benigno-maligno y tipificación
 - Carcinoma de pulmón: diagnóstico, estadificación y control tras tratamiento
 - Detección de metástasis
 - Lesión focal no nodular:
 - Estudio de atelectasias
 - Valoración de abscesificación y cavitación de neumonías
 - Bronquiectasias
 - Evaluación de lesiones parenquimatosas ocultas por derrame pleural o mal visualizadas en la radiografía de tórax
 - Evaluación del trasplante pulmonar
 - Enfermedad difusa pulmonar: principal indicación de TCAR
 - Caracterización de lesiones pulmonares en paciente ingresado en UCI
 - Diagnóstico de TEP (indicación angioTC)

Mediastino

- Anomalías vasculares: patología aórtica y vasos aberrantes (indicación angio TC).
- Síndrome de vena cava superior
- Patología inflamatoria
 - Mediastinitis y perforación esofágica
 - Osteomielitis y espondilodiscitis vertebral
- Neoplasias
 - Tumores primarios, linfoma, carcinoma de esófago y metástasis
 - Diagnóstico, estadificación y control tras tratamiento
- Traumatismos torácicos
- Estudio de estenosis traqueal
- Búsqueda de lesiones
 - Timoma en miastenia gravis
 - Adenopatías en sarcoidosis
 - Extensión mediastínica del bocio
 - Tumores mediastínicos o pulmonares en parálisis recurrencial

Pleura

- Estudio de derrames pleurales y derrames loculados
- Diagnóstico de empiema
- Diagnóstico y extensión de tumores pleurales y enfermedad metastásica
- Diagnóstico y extensión de patología pleural secundaria a asbesto

Diafragma y pared torácica

- Patología inflamatoria, tumoral y traumatismos
- Abscesos subfrénicos
- Hernias diafragmáticas

TABLA 3. TCAR utilidad e indicaciones clínicas.**Utilidad**

- Pacientes asintomáticos con radiografía normal
- Pacientes con hallazgos patológicos en la radiografía mejorando la exactitud del diagnóstico
- Decidir qué técnica y dónde realizar una biopsia pulmonar
- Pacientes con radiografías poco valorables nos ayuda a establecer o excluir un diagnóstico

Indicaciones

- Enfermedad pulmonar infiltrativa crónica
- Enfermedad parenquimatosa pulmonar focal (nódulo pulmonar solitario)
- Enfermedad de la vía aérea focal o difusa (bronquiectasias, enfisema)
- Pacientes inmunocomprometidos (toxicidad, drogas, aspergilosis, *Pneumocystis*)

1. TCAR

TCAR es una técnica que permite el estudio de la anatomía del parénquima pulmonar (Tabla 3). Utiliza un algoritmo de reconstrucción de alta frecuencia espacial. Los cortes obtenidos son muy finos, de 0.625-2 mm, lo que permite, por ejemplo, estudiar septos interlobulillares⁽¹⁸⁾ y el grosor de la arteria pulmonar.

En la TCAR podemos observar diferentes manifestaciones:

- **Nódulos.** Destacan tres presentaciones: difusos (metástasis hematógenas, tuberculosis miliar e infecciones fúngicas), perilinfáticos (sarcoidosis, silicosis, neumoconiosis y linfangitis) y centrolobulillares (distribuidos como *tree in bud* en bronquiolititis o aspiración, o verdadero centrolobulillar como en las vasculitis).
- **Opacidades reticulares/lineales y en panal de abeja.** Observamos *a) engrosamiento septal interlobulillar.* Opacidades lineales o poligonales en intervalos de 1-2,5 cm, Suelen presentarse en la periferia de ápex o bases. Se produce por la infiltración o congestión de estructuras en la periferia (edema pulmonar, hemorragia, infección, neumoconiosis, sarcoidosis). *b) Engrosamiento septo intralobulillar.* Son líneas irregulares entre la periferia pulmonar y septo interlobulillar (enfermedades intersticiales como FPI). *c) Panal de abeja.* Son lesiones quísticas asociadas a engrosamiento de septo intra/interlobulillar, provocando distorsión árbol bronquial (fibrosis avanzada). *d) Bronquie-*

tasias/bronquiolectasias. Aumento del diámetro de la vía aérea respecto a las arterias adyacentes (fibrosis quística, infección crónica).

La TCAR tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad cercana al 100%, aportando más información que la radiografía y la TC convencional⁽¹⁹⁾.

En la mitad de los casos podemos dar un diagnóstico de certeza y en el 95%, una aproximación correcta. La información aportada por TCAR es abundantísima, siendo de gran interés para realizar un diagnóstico definitivo.

2. Nódulo pulmonar solitario

En la valoración del nódulo pulmonar solitario (NPS) es esencial la utilización de TC⁽²⁰⁾ como medio diagnóstico de primera línea. Detecta nódulos menores de 4 mm, los cuales tienen una probabilidad de malignidad inferior al 1%. Tras la realización de la TC más de un 20% de los casos de sospecha de NPS visualizados en la radiografía de tórax son artefactos, lesiones pleurales o de pared torácica. El estudio del realce o captación de contraste demostró una sensibilidad del 98% para malignidad con un punto de corte de 15 UH de incremento, y una especificidad del 58%. La toma de decisiones sobre el manejo del NPS se realizará en base a la probabilidad de malignidad y las características radiológicas del NPS (tamaño, solido-subsólido)⁽²¹⁾.

El uso de TC de baja radiación es efectiva, reduce la mortalidad de cáncer de pulmón, además de ser útil en el seguimiento de pacientes seleccionados.

3. Estadaje del cáncer de pulmón

La realización de un estadaje con exactitud es fundamental para iniciar un correcto abordaje terapéutico⁽²²⁾.

La utilización de contraste intravenoso es imprescindible para identificar estructuras ganglionares y valorar la potencial invasión linfática. La realización de esta técnica nos proporciona una clasificación TMN del tumor⁽²³⁾. La TC es la mejor técnica para valorar el estadio T y esclarecer si hay invasión de estructuras como la pleura/pericardio, pared torácica y mediastino. La sensibilidad y especificidad de la TC en la clasificación N es del 57 y 82%, respectivamente. En la actualidad la utilización del PET complementa la estratificación ganglionar definitiva. Para la determinación de estadio M, la TC nos es de ayuda en la identificación de las

metástasis en hígado, suprarrenales, óseas y cerebro, sobre todo si no se dispone de PET.

4. Tromboembolismo pulmonar

La utilización de la TC multidetectora para la realización de angioTC pulmonar es en la actualidad el método de elección para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP). En su ausencia, nos orientará de diagnósticos alternativos hasta en un tercio de los casos. La sensibilidad y la especificidad de esta técnica están influenciadas por la probabilidad clínica de TEP y de la determinación de D-dímero. La sensibilidad de la angioTC es del 83%, la especificidad del 96% y el valor predictivo positivo del 86%⁽²⁴⁾. Además de diagnosticar/descartar el TEP, podemos obtener un pronóstico mediante la valoración del tamaño y movimiento del ventrículo derecho.

5. TC y corazón

La utilización de TC sincronizada con el ECG está siendo la modalidad de elección para enfermedad coronaria y estructuras cardíacas. La exactitud diagnóstica de esta técnica en el diagnóstico de la disección de aorta es elevada⁽²⁵⁾. Permite ver la afectación de la íntima, los vasos afectados por la disección y el empeoramiento de la perfusión de los diferentes órganos afectados.

6. En patología pleural

La TC detecta el engrosamiento o nódulos pleurales secundarios a procesos inflamatorios como empiemas y lesiones malignas (mesotelioma/metástasis). Visualiza el derrame pleural incluso inferior a 10 ml. Gracias a la atenuación sabremos que se trata de un trasudado (menos 8-10 H). En caso de ser empiema o exudado, la atenuación es más elevada que el agua. Distingue entre absceso y empiema simple o loculado. Además, visualiza pequeños neumotórax en decúbito.

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Introducción

La utilización de la RM en las enfermedades torácicas se ha dirigido al estudio y diagnóstico de enfermedades del corazón, mediastino, pleura y pared torácica⁽²⁶⁾.

La RM se genera por la magnetización de los tejidos blandos del paciente tras aplicar un campo

magnético externo mediante un pulso de ondas de radiofrecuencia. El núcleo atómico posee un momento magnético que depende del número de protones y neutrones de ese átomo. El hidrógeno es el protón más numeroso en los tejidos del cuerpo y es usado para generar una imagen de RM. Los tejidos orgánicos tienen protones, en especial el agua y las cadenas de triglicérido. Explicaremos de una forma simple el mecanismo: sometemos a un campo magnético externo a los protones mediante un pulso de radiación electromagnética (no ionizante). Estos se alinearán en la misma dirección o, al contrario, al campo magnético de mayor energía. Posteriormente, se producirá una relajación o vuelta a su estado magnético habitual. La medición del tiempo de relajación nos da un vector magnético longitudinal o T1 y un vector magnético transversal o T2 que se transformarán en diferentes tipos de imágenes mediante un complejo algoritmo matemático. El gadolinio es el contraste usado en la RM. No es nefrotóxico, aunque debe ser administrado con precaución.

Aplicaciones clínicas

El tórax es la región que más dificultades presenta en el estudio mediante RM. Hay una limitación debida a una pérdida de señal por la interacción de los movimientos cardiorrespiratorios y por la falta de homogeneidad de la interfase producida por los tejidos y el aire en los pulmones. Esto se está solucionando con mejoras en el *hardware* y en la generación de pulsos de frecuencia. Las indicaciones se exponen en la tabla 4.

1. Pared torácica y diafragma

Es una excelente herramienta para valorar los tumores e infecciones de la pared torácica y la infiltración de tumores intratorácicos en pared torácica y diafragma. En fase T2 la infiltración de origen tumoral de tejidos blandos se diferencia muy bien de grasa o músculo. Gracias a las secuencias echo 3D se consigue visualizar la invasión vascular.

2. Pleura

La patología pleural es bien valorada por la RM. Incluso mejora la TC en la valoración de infiltración por lesiones pleurales en estructuras contiguas. Es de especial ayuda en el mesotelioma, gracias a la visualización de su extensión en los planos sagitales y

TABLA 4. Indicaciones clínicas de uso de RM cardíaca.

Miocardiopatías

- Diferenciar entre enfermedades isquémicas cardíacas
- Miocarditis aguda
- Miocardiopatía: hipertrofica y arritmogénica
- Sarcoidosis cardíaca
- Amiloidosis cardíaca
- Siderosis miocárdica

Estructuras intra/extracardiacas

- Masas cardíacas: tumores benignos/malignos, trombos
- Patología pericárdica
- Estructuras vasculares: aorta, arterias/venas pulmonares

Enfermedad isquémica cardíaca

- Diferenciar de patología cardíaca no isquémica
- Síndrome coronario agudo
- Viabilidad miocárdica
- Remodelado/cicatriz
- Test de estrés

Anomalías de estructuras cardíacas

Tomada de *Med Clin North Am.* 2015; 99: 849-61.

coronales⁽²⁷⁾. Potencialmente puede ayudarnos a diferenciar entre los diferentes tipos de derrames pleurales, distinguiendo exudado de trasudado y hemotórax. Para la valoración de calcificaciones pleurales es mejor la TC.

3. Mediastino

La capacidad de analizar las diferentes estaciones ganglionares mediastínicas en los cortes sagitales y coronales hace que la RM consiga una buena estaticación, al menos, equivalente a la realizada por TC. Ambos están siendo desbancados por el PET a la hora de realizar una estadificación⁽²⁸⁾. En la valoración de los tumores sólidos del mediastino la pérdida de señal del flujo sanguíneo permite distinguir el tumor sólido de los vasos sanguíneos.

4. Enfermedades del parénquima pulmonar y neoplasias del pulmón

El uso de la RM en el estudio de las patologías con afectación del parénquima pulmonar es escaso. En casos de patología intersticial puede ayudar a distinguir áreas de enfermedad activa de áreas inactivas/fibrosis⁽²⁹⁾. Su uso conjunto a la inhalación de helio/xenón hiperpolarizado ha servido para el estudio de

ventilación en asma y EPOC. En algunos casos puede ser una técnica complementaria en el diagnóstico de enfisema.

El manejo de RM en la neoplasia de pulmón juega un papel secundario. Es útil en caso de tumores apicales y en aquellos en los que hay duda de si existe infiltración de pared torácica, diafragma, mediastino y pleura. Es una opción a considerar en casos de alergia a contrastes yodados usados para TC.

5. Patología cardiovascular

El uso de la RM en el estudio del TEP queda relegado a la presencia de alergia a contrastes yodados y embarazadas. Los resultados en la detección de TEP son comparables a la TC. La dilatación de arteria pulmonar es sugestivo de hipertensión pulmonar.

Para el estudio de la enfermedad aórtica se utiliza como método diagnóstico en caso de alergia al contraste yodado en TC. La RM es una técnica útil para el diagnóstico de disección aórtica, hematoma intramural y úlceras perforantes de la aorta. Presenta una alta sensibilidad (95-100%) y una alta especificidad (94-98%). El inconveniente es la duración de la técnica (más de 30 minutos) realizada en pacientes inestables. La TC multicorte está siendo prioritaria en estos casos.

Para la valoración de las enfermedades cardiovasculares⁽³⁰⁾ es una herramienta interesante. Proporciona parámetros morfológicos (volúmenes ventriculares, presencia y extensión de necrosis miocárdica y obstrucción microvascular) y funcionales (función global y segmentaria, isquemia) en la misma exploración⁽³¹⁾.

Al poder analizar la estructura cardíaca y valorar su función nos informa de la existencia de miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía restrictiva, pericarditis constrictiva y de la displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Es útil en estudios de provocación de isquemia miocárdica. Estudio de necrosis y viabilidad miocárdica.

En la cardiopatía congénita es recomendable para el seguimiento posquirúrgico de los pacientes y para detectar anomalías no detectadas previamente.

Los trombos intramurales son distinguibles de las tumoraciones cardíacas gracias a la realización de RM con gadolinio. Los trombos no muestran captación.

La patología pericárdica es estudiada habitualmente mediante ecocardiografía. La RM constituye un apoyo importante en la diferenciación de masas focales, engrosamiento, derrame pericárdico loculado

TABLA 5. Indicaciones plenamente justificadas de la PET en las enfermedades torácicas.

Diagnóstico

- Caracterización del nódulo pulmonar solitario

Estadificación

- Cáncer de pulmón primario
- Linfoma maligno

Monitorización de la respuesta al tratamiento

- Linfoma maligno

Detección en caso de sospecha razonable de recidiva

- Cáncer de pulmón primario
- Linfoma maligno

Tomada de Medicine. 2009; 10: 1710-2.

o complejo. Así, también es de ayuda para los casos de pericarditis constrictiva.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

Introducción

La PET es una técnica diagnóstica de Medicina Nuclear, no invasiva, que permite obtener una imagen funcional de la actividad metabólica tisular. Requiere la inyección previa de un radiotrazador emisor de positrones, siendo la flúor-desoxi-glucosa F-18 (¹⁸FDG) el más utilizado en la práctica clínica actual. La ¹⁸FDG es un análogo de la glucosa con la que compite utilizando los mismos mecanismos de transporte. En la célula neoplásica hay una mayor concentración de glucosa, lo suficientemente alta como para detectar la lesión tumoral por la PET.

Actualmente se realiza una combinación de dos técnicas: PET-TC en un mismo dispositivo, lo que aporta, a su vez, una información funcional y otra anatómica. Con la combinación de ambas técnicas se han aumentado de entre un 20-40% los casos con diagnóstico definitivo.

Indicaciones en las enfermedades del tórax

Actualmente las indicaciones de ficha técnica de la PET en la enfermedad torácica que están plenamente justificadas son las aprobadas en el Real Decreto 1030/2006 (Tabla 5).

TABLA 6. Recomendaciones del manejo del nódulo pulmonar solitario según la información obtenida en la PET-TC.

| Hallazgo en PET | Hallazgo en TC | Recomendación |
|-----------------|-------------------------|---|
| FDG- | Benignidad | Alta probabilidad de benignidad. Control |
| FDG+ | Malignidad | Alta probabilidad de malignidad |
| FDG- | Malignidad | Alta probabilidad de malignidad |
| FDG+ | Benignidad | Confirmar los hallazgos PET |
| FDG+ | Infección/inflamación | Alta probabilidad de benignidad. Confirmar hallazgo PET |
| FDG+ | Sin evidencia de lesión | Artefacto por movimiento/microembolia postinyección |

FDG: flúorodesoxiglucosa.

Tomada de Arch Bronconeumol. 2007; 43: 562-72.

La utilidad de la PET se basa en la capacidad de discriminar las lesiones benignas de las malignas. El valor de este test reside en su alto valor predictivo negativo, lo que permite excluir con seguridad la malignidad en los casos en que no se observe esta captación. La captación se obtiene mediante el cálculo del valor de captación estandarizado (SUV), así pues, un SUV superior a 2,5 plantea la posibilidad de una enfermedad maligna.

1. Caracterización del nódulo pulmonar solitario

El NPS se define como aquella lesión radiológica opaca que mide entre 8 mm y 3 cm de diámetro rodeado de tejido pulmonar normal. Es la manifestación más común del cáncer pulmonar en pacientes asintomáticos.

Para una adecuada valoración del NPS es necesario conocer las causas más frecuentes de falsos positivos, como son las enfermedades inflamatorias/infecciosas (tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis, aspergilosis, etc.), el TEP y los artefactos inherentes a la prueba. También se han de conocer las causas más frecuentes de falsos negativos como: lesiones de pequeño tamaño (límite de resolución entre 6 y 10 mm) o con bajo grado de malignidad (tumores carcinoides, broncoalveolares y mucinosos).

La PET es más precisa que la TC para la detección de lesiones malignas de al menos 1 cm, se estima un 96% de sensibilidad, un 79% de especificidad y una precisión del 91%⁽³²⁾.

En un análisis de costes, la PET es más coste-efectiva cuando se realiza en lesiones con baja-moderada

probabilidad pretest de malignidad y en nódulos indeterminados en TC⁽³³⁾. Maldonado y cols.⁽³⁴⁾, en 2007, detallan las recomendaciones de manejo del NPS según la información obtenida en la PET-TC (Tabla 6).

2. Carcinoma broncogénico

Una estadificación precisa del cáncer de pulmón es fundamental para la optimización del enfoque del tratamiento a utilizar, ya sea por intención curativa o paliativa y, en particular, para seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de la resección quirúrgica⁽³⁵⁾. La PET nos informa de la estadificación de tumor, la estadificación ganglionar, la existencia de metástasis y nos alerta, por tanto, del pronóstico. Nos permite valorar la respuesta al tratamiento, así como la existencia de tumor residual o recurrente. Ayuda a planificar la radioterapia en el caso de ser necesaria^(36,37).

Existen 4 situaciones en las que las imágenes de PET-TC pueden ser imprescindibles para una correcta estadificación T⁽³⁵⁾: a) cuando existe pulmón consolidado o colapsado distal al tumor; b) para la valoración de los nódulos satélites; c) para la evaluación de la posible afectación pleural; y d) para la selección adecuada del lugar donde realizar la toma de muestras.

BIBLIOGRAFÍA

- Lichtenstein D, Mézière G, Bideman P, et al. The comet-ail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 1640-6.
- Vollmer I, Gayete A. Revisión: ET. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 27-34.
- Chira R, Chira A, Mircea PA. Thoracic wall ultrasonography-normal and pathological findings. Pictorial essay. Med Ultrason. 2011; 13: 228-33.

4. Colmenero M, García-Delgado M, Navarrete I, et al. Utilidad de la ecografía pulmonar en la unidad de medicina intensiva. *Med Intensiva*. 2010; 34: 620-8.
5. Gallego Gómez MP, García Benedito P, Pereira Boo D, et al. Radiología en imágenes: La ET en la enfermedad pleuro-pulmonar. *Radiología*. 2014; 56: 52-60.
6. Lichtenstein DA. Ultrasound in the management of thoracic disease. *Crit Care Med*. 2007; 35 (Suppl): S250-61.
7. Wernecke K. Ultrasound study of the pleura. *Eur Radiol*. 2000; 10: 1515-23.
8. Herth F. Diagnosis and staging of mesothelioma transthoracic ultrasound. *Lung Cancer*. 2004; 45 (Suppl): 63-7.
9. Lichtenstein DA, Mezière G, Biderman P, et al. The comet-tail artifact: an ultrasound sign ruling out pneumothorax. *Intensive Care Med*. 1999; 25: 383-8.
10. Lichtenstein DA, Mezière G, Biderman P, et al. The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 1434-40.
11. Targhetta R, Chavagneux R, Bourgeois JM, et al. Sonographic approach to diagnosing pulmonary consolidation. *J Ultrasound Med*. 1992; 11: 667-72.
12. Lichtenstein D, Loubières Y, Reissing A, et al. Lung sonography in pulmonary embolism. *Chest*. 2003; 123: 2154-5.
13. Coley BD. Pediatric chest ultrasound. *Radiol Clin N Am*. 2005; 43: 405-18.
14. Herth FJF, Becker HD. Transthoracic ultrasound. *Respiration*. 2003; 70: 87-94.
15. Gerscovich E, Cronan M, McGahan J, et al. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *J Ultrasound Med*. 2001; 20: 597-604.
16. McCollough CH, Morin RL. The technical design and performance of ultrafast computed tomography. *Radiol Clin North Am*. 1994; 32: 521-36.
17. Martínez Moya M, Serrano Gotarredona P, Fernández Cruz J. Principios, técnicas, indicaciones y estrategias de TC y RM de tórax. En: Fernández Cruz J, Moreno Cayetano I, eds. *Diagnóstico por imagen del tórax: Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética*. 1ª ed. Barcelona: Caduceo Ediciones; 2006. p. 19-75.
18. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. Anatomía pulmonar normal. En: Webb WR, Müller NL, Naidich DP, eds. *High-Resolution CT of the lung*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2003. p. 49-693. bis Kazerooni EA. High-resolution CT of the lungs. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 501-19.
19. Muller NL. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 157: 1163-70.
20. Alpert JB, Lowry C, Ko JP. Imaging the solitary pulmonary nodule. *Clin Chest Med*. 2015; 36: 161-78.
21. Álvarez C. Normativa sobre el manejo del nódulo pulmonar solitario. Madrid: Ed. Respira; 2014.
22. De Groot P, Carter B, Betancourt S, et al. Staging of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2015; 36: 179-96.
23. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl 5): e211S-50S.
24. Stein PD, Hull RD. Multidetector computed tomography for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13: 384-8.
25. Wolak A, Gransar H, Thomson LE, et al. Aortic size assessment by noncontrast cardiac computed tomography: normal limits by age, gender, and body surface area. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 12: 200-9.
26. Bittner RC, Felix R. Magnetic resonance imaging of the chest. *State of Art. Eur Respir J*. 1998; 11: 1392-404.
27. Patz EF Jr, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 961-6.
28. Pieterman RM, Van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000; 343: 254-61.
29. Müller NL, Mayo JR, Zwirer CV. Value of MR imaging in the evaluation of chronic infiltrative lung diseases: comparison with CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 158:1205-9.
30. Pfeiffer MP, Biederman RW. Cardiac MRI. A general overview with emphasis on current use and indications. *Med Clin North Am*. 2015; 99: 849-61.
31. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, et al. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 1999; 1: 7-21
32. Vansteenkiste JF, Stroobants SS. PET scan in lung cancer: current recommendations and innovation. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 71-3.
33. Gould MK. Cost effectiveness of Positron Emission Tomography for characterizing pulmonary nodules. *PET Clin* 1. 2006: 339-46.
34. Maldonado A, González-Alenda FJ, Alonso M, Sierra JM. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) en neumología. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 562-72.
35. Vilstrup MH, Torigian DA. [18F]Fluorodeoxyglucose PET in thoracic malignancies. *PET Clin*. 2014; 9: 391-420.
36. Teague SD, Conces DJ. Diagnosis of lung cancer: perspective of a pulmonary radiologist. *PET Clin*. 2006; 1: 289-300.
37. Akhurst T, MacManus M, Franz CR, et al. Lung Cancer. *PET Clin*. 2015; 10: 147-58.

La ecografía como técnica neumológica

M. Arenas Gordillo, D. Del Castillo Otero

INTRODUCCIÓN

En los últimos años hemos asistido a una gran difusión de la ecografía en el campo de la neumología. Hoy en día la mayoría de unidades y servicios de neumología disponen de un ecógrafo propio o compartido que utilizan como herramienta diagnóstica habitual en la práctica clínica.

El mayor interés de la ecografía por los neumólogos se debe a diferentes causas: equipos cada vez más resolutivos y portátiles con un coste menor, introducción de la ecobroncoscopia con la posibilidad de realizar también ecografía transtorácica con el mismo equipo, introducción del conocimiento en ecografía torácica en los programas de formación de los residentes, realización de numerosos cursos de postgrado en ecografía torácica para los neumólogos y, por último, publicación de un mayor número de artículos en relación con las utilidades de la ecografía torácica en el campo de la neumología.

La ecografía tiene enormes ventajas, que hacen que sea de gran utilidad como instrumento de uso diario para el clínico y el neumólogo intervencionista. Entre ellas se encuentra la posibilidad de repetir la técnica cuantas veces creamos oportuno sin perjuicio para el paciente, se puede llevar a la cabecera de la cama del paciente, visión en tiempo real de los órganos y tejidos, etc. Los equipos cada vez más portátiles harán de la ecografía un complemento indispensable, como nuestro fonendoscopio.

Este capítulo pretende dar una visión práctica de la ecografía en el contexto de una unidad de técnicas

neumológicas y, por tanto, realizada por neumólogos. No queremos sustituir la labor de los radiólogos, con mayores conocimientos y más entrenados, sino poner a disposición de los neumólogos las bases para poder utilizar la ecografía como un instrumento más en nuestra labor asistencial diaria.

El neumólogo debería iniciarse en la ecografía comenzando por la patología pleural, que resulta más fácil y posteriormente ir incorporando habilidades en el diagnóstico de otras patologías y técnicas invasivas guiadas con ecografía. El estudio ecográfico de las venas profundas de miembros inferiores para el diagnóstico de trombosis venosa (TVP), es relativamente fácil y es muy útil en el algoritmo diagnóstico del tromboembolismo pulmonar (TEP)^(1,2).

BASES TEÓRICAS

La ecografía es una técnica basada en la emisión de ondas acústicas de alta frecuencia, generadas por un sistema piezoeléctrico, que posteriormente son reflejadas por los distintos tejidos por las que atraviesa y finalmente procesadas, generando una imagen.

Existen dos formas de registro del sonido reflejado: modo A, que se representa como una espiga sobre la horizontal, dependiendo su altura de la penetración acústica de los distintos tejidos. El modo B recoge el ultrasonido de forma bidimensional, que es la forma de representación de la mayoría de los aparatos actuales.

Los transductores de los que disponemos actualmente nos ofrecen una imagen en tiempo real, gracias a que emiten varias veces por segundo sobre el plano

explorado, permitiendo al ojo humano captar la imagen en movimiento.

La detección del flujo mediante Doppler-color ayuda a distinguir las estructuras vasculares y también otras que estén en movimiento en la cavidad torácica. La imagen tomará el color rojo o azul dependiendo de si el movimiento se acerca o aleja del transductor.

Dependiendo del territorio que exploremos, podremos utilizar distintos tipos de transductores:

- **Lineales:** ofrecen una imagen en forma de rectángulo mediante la emisión de haces de ultrasonidos de forma paralela. Se utilizan sobre todo para zonas superficiales ya que la resolución baja en profundidad.
- **Sectoriales:** emiten de forma radiada, ofreciendo imagen en forma de abanico. Ofrecen mayor resolución en profundidad.
- **Convexos:** combina los dos tipos anteriores ofreciendo buena visión en profundidad y en superficie.

Dependiendo de la frecuencia con la que emita el transductor, obtendremos mayor o menor penetración. De tal manera que, los transductores de mayor frecuencia tienen menor penetración y, sin embargo, mejor resolución, por lo que se utilizan en zonas superficiales. Al contrario, los de menor frecuencia poseen mayor penetración a cambio de disminuir la resolución y por eso son utilizados en zonas más profundas. La mayoría de las sondas de ecografía disponen de un rango de frecuencias variables que puede ser modificada por el operador.

Tomando como referencia la ecogenicidad del parénquima hepático, los tejidos explorados se denominan isoecoicos cuando tienen una ecogenicidad parecida al hígado, hipoeicoicos cuando es menor e hipereicoicos cuando la ecogenicidad es mayor que la hepática.

La forma de registrar los estudios también es importante. Los ecógrafos modernos disponen de impresión de imágenes en papel fotográfico e incluso digitalización de las mismas en archivos, en forma de fotograma o vídeo, que nos da una mayor información al observar los movimientos de las estructuras.

ECOGRAFÍA TRANSTORÁCICA

Utilidad de la ecografía torácica

La aplicación práctica de la ecografía del tórax tiene muchas vertientes y entrar en sus pormenores escapa

de los objetivos de este capítulo. Sin embargo, debemos tenerlos en consideración para ampliar nuestra visión diagnóstica (Tabla 1).

La limitación fundamental del estudio ecográfico de la cavidad torácica es que las ondas de ultrasonido no son transmitidas por el aire y, por tanto, en el pulmón normal no podremos distinguir ninguna estructura en su interior. El segundo inconveniente son las estructuras óseas que protegen el pulmón, costillas, esternón y escápulas, que absorben la mayoría de los ecos dejando una sombra acústica posterior que nos impide la correcta visualización de las estructuras que hay debajo de ellas. Sin embargo, los espacios intercostales nos sirven como ventana para poder ver con ecografía la patología pleuro-pulmonar. Por otra parte, la ecografía es capaz de detectar cualquier líquido o tejido que se interponga entre la superficie de la pleura visceral y la pared torácica⁽³⁾. Distingue entre derrame pleural y engrosamiento pleural. También puede detectar lesiones intrapulmonares que estén en contacto con la superficie pulmonar ya sean de carácter sólido o líquidas. La ecografía también es muy útil como guía de punciones y biopsias de lesiones sólidas visibles ecográficamente. En los últimos años se han publicado numerosos artículos con la experiencia de neumólogos en el campo de la ecografía y su uso como guía de punciones^(4),5).

Material

Para el estudio del tórax, debemos disponer de un ecógrafo bidimensional y, si es posible, que disponga de Doppler. El Doppler color es muy útil para detectar estructuras vasculares.

Los transductores empleados más habitualmente se denominan multifrecuencia, porque son capaces de emitir en un rango de frecuencias variable que nosotros podemos modificar. En el tórax las frecuencias más útiles oscilan entre 3,5 MHz y 5 MHz. Los transductores convexos multifrecuencia tienen gran utilidad en el tórax, ya que alcanzan buena profundidad y nos dan una aceptable definición en estructuras más superficiales. Además permiten una correcta posición entre los espacios intercostales. En algunos casos de lesiones muy superficiales pueden emplearse transductores lineales, con frecuencias de 7-10 Mhz, que aportan mayor definición.

Técnica

Para explorar todo el tórax el paciente debe colocarse sentado, con el brazo elevado y las manos colo-

TABLA 1. Utilidad de la ecografía torácica.

| Estudio de la pared torácica | |
|------------------------------------|---|
| Tumores | Visualización de las características, delimitación y como guía de punciones |
| Fracturas costales | Pacientes con dolor localizado, en los que la radiografía no muestra hallazgos |
| Nódulos linfáticos | Estudio de adenopatías y guía de punciones |
| Pulmón | |
| Neumonías | Visualización de zonas de pulmón condensada |
| Atelectasias | Visualización del parénquima pulmonar colapsado y en ocasiones flotando sobre líquido pleural |
| Abscesos | Delimitación de abscesos periféricos y como guía de punciones |
| Enfermedad intersticial | Aumento de artefactos en "cola de cometa" líneas B |
| Cavidades periféricas | Guía para toma de muestras |
| Tumores periféricos | Guía para punciones |
| Embolismo pulmonar | En casos de infartos pulmonares |
| Pleura | |
| Derrames | Cuánta y características del derrame |
| Empiemas | Loculaciones y guía para colocación de drenajes |
| Lesiones sólidas | Guía para punciones |
| Examen dinámico | Diagnóstico rápido de neumotórax |
| Mediastino | |
| Aumento de mediastino | Características del aumento: sólido-líquido |
| Adenopatías | Valoración de adenopatías y punciones |
| Derrame pericárdico | Cuantificación y valoración de taponamiento |
| Síndrome de vena cava superior | Valoración de colaterales |
| Diafragma | |
| Estudio de movilidad diafragmática | Diagnóstico de parálisis diafragmática. |

Modificada de Beckh S, et al. Real-time chest ultrasonography: a comprehensive review for the pulmonologist. Chest. 2002; 122: 1759-73.

cadras detrás de la nuca (Fig. 1). Con ello obtendremos una mayor apertura de los espacios intercostales, para conseguir una mejor penetración de los ultrasonidos, evitando la sombra acústica que producen las costillas. En el caso de que queramos realizar una punción guiada con ecografía, la posición del paciente debe ser la más cómoda para él y para el operador. Habitualmente se coloca al paciente en decúbito ya sea prono, supino o lateral, dependiendo de la localización de la lesión que queremos puncionar.

El estudio debe seguir una sistemática, con el objetivo de no dejar ninguna de las zonas visibles con ecografía sin explorar. Para ello, deslizamos el transductor desde la zona paraesternal hasta la paravertebral de

ambos hemitórax, moviendo el transductor desde la zona ventral a dorsal a través de las líneas longitudinales de los espacios intercostales. Las estructuras cercanas a la escápula se visualizan mejor cuando el paciente realiza una máxima aducción del brazo. Para el estudio del diafragma y las bases pulmonares, se coloca el transductor en posición subcostal, con el paciente en decúbito supino (Fig. 2). Desde esta posición podremos ver hígado, bazo y los senos costodiafragmáticos, donde podremos detectar pequeños derrames pleurales no visualizados en la radiografía de tórax. La visión ecográfica en tiempo real nos permite ver con la respiración del paciente los distintos órganos torácicos en movimiento, y de esta manera valorar



Figura 1. Posición del paciente para la exploración.



Figura 2. Posición para la exploración de los senos costodiafrágicos y diafragma.

su funcionalidad, ayudándonos a detectar mejor las estructuras torácicas y su relación entre ellas.

Pared torácica normal

La pleura visceral y parietal normal no siempre pueden ser visualizadas por ecografía. Normalmente se suele ver como una fina línea de unos 2 mm de grosor hiperecogénica. Entre ellas se encuentra el espacio pleural, que no mide más de 0,3-0,5 mm en su estado normal. Con los movimientos respiratorios, las dos hojas pleurales se deslizan una sobre la otra. El signo de deslizamiento de las dos hojas pleurales nos sirve para detectar dónde se encuentra la superficie del pulmón. El parénquima pulmonar normal, al contener aire en su interior, no transmite los ecos por lo que no puede ser visualizado con claridad. Las costillas dejan una sombra acústica posterior (Fig. 3).

Derrame pleural

El derrame pleural es la patología torácica más fácil de visualizar con ecografía y, por tanto, la que requiere menor entrenamiento. La ecografía es más sensible que la radiografía de tórax para detectar líquido pleural. Con ecografía se pueden visualizar hasta derrames de 5 ml, mientras que en la radiografía de tórax se necesitan al menos 150-200 ml. Los ecógrafos modernos pueden calcular el área del derrame pleural, estimando posteriormente el volumen de líquido⁽⁶⁾.

El líquido en el espacio pleural se visualiza como una zona hipocogénica, oscura, que puede tener en su interior zonas de mayor ecogenicidad, formando tractos, como corresponde al derrame pleural organizado. Pueden observarse también zonas de pulmón



Figura 3. Visión ecográfica de la pared torácica normal con transductor convex.

atelectásico (Fig. 4), e incluso burbujas de aire en su interior en los empiemas. Mediante las características ecográficas del líquido, podemos intuir que se trata de un trasudado cuando no muestra ecos en su interior, mientras que los derrames pleurales con características de exudados pueden mostrar ecos en su interior, bridas, encapsulamiento, etc.⁽⁷⁾. Hay que tener en cuenta que la falta de ecos en el interior no descarta que se trate de un exudado. Poder ver con el ecógrafo las características del líquido, puede ayudarnos a tomar la decisión de tener preparado un tubo de drenaje antes de realizar la toracocentesis si observamos ecos en su interior y encapsulamiento. La utilización de la ecografía nos puede ahorrar no solo tiempo, sino también técnicas como la TAC en la localización del lugar de drenaje y punción de los derrames encapsulados⁽¹⁾.

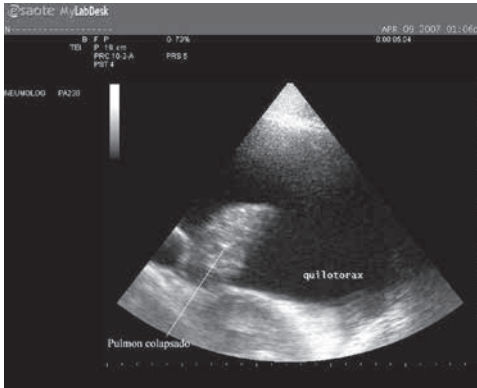


Figura 4. Derrame pleural masivo quiloso en paciente con linfoma. Se aprecia pulmón atelectasiado en forma de lengua flotando en derrame pleural libre.

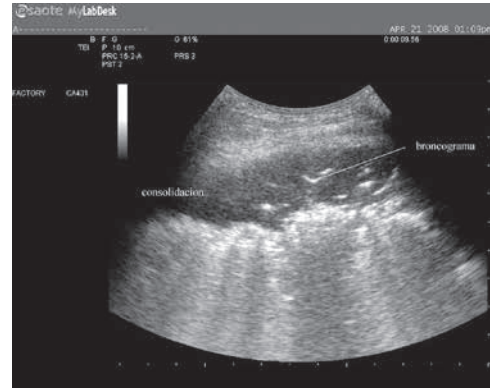


Figura 5. Consolidación pulmonar con broncograma aéreo ecográfico.

Engrosamiento pleural

La pleura puede estar engrosada por distintas causas y la consistencia del tejido puede variar desde grasa hasta calcio. Por tanto, la ecogenicidad varía según la etiología del engrosamiento, aunque lo normal es que sea hipocogénica, de mayor ecogenicidad que el líquido. La zona de pleura engrosada se observa entre el pulmón y pared torácica. La aplicación de Doppler color nos puede ayudar a distinguirla del líquido, ya que con los movimientos respiratorios el líquido se movería y, por tanto, emitiría color. Sin embargo, el engrosamiento pleural no se mueve con los movimientos torácicos y, por lo tanto, no emite color⁽⁸⁾.

Estudio del pulmón blanco

Otras de las utilidades de la ecografía es la valoración de la opacidad difusa de un hemitórax que podemos observar en la radiografía de tórax. Con la ecografía podemos distinguir si ese aumento de densidad difusa corresponde con líquido pleural y en qué cantidad, o por el contrario, si se trata de una atelectasia obstructiva donde lo que predomina es parénquima pulmonar condensado con algunas zonas de broncograma con ninguna o escasa cantidad de líquido pleural.

Consolidaciones pulmonares

La mayoría de las neumonías son visibles con ecografía. Se aprecian como áreas de consolidación en contacto con la pleura visceral (Fig. 5). La ecogeni-

dad variará dependiendo de la aireación de la zona de neumonía. Se visualizan como zonas hipocogénicas no homogéneas. Característicamente se observan pequeñas zonas puntiformes hiperecogénicas, que se corresponden con aire atrapado en el tejido pulmonar condensado. En algunos casos se pueden observar broncograma aéreo ecográfico, como zonas hiperecogénicas en forma de ramificaciones. Hay algunos autores que ha demostrado la utilidad de la ecografía como alternativa a la radiología convencional para el diagnóstico y seguimiento de neumonías⁽⁹⁾.

Un reciente metaanálisis tras una revisión sistemática demostró que la ecografía transtorácica tenía una sensibilidad del 94% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de neumonías⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, la ecografía ha hecho que la punción transtorácica con aguja fina para el diagnóstico etiológico de neumonías cobre nuevo auge, ya que da seguridad al procedimiento al servir de guía durante el mismo⁽²⁵⁾.

Utilidad de la ecografía en el tromboembolismo pulmonar (TEP)

En el caso de infartos pulmonares secundarios a tromboembolismo pulmonar, se observa una zona hipocogénica de morfología triangular, en algunos casos existe una pequeña zona hiperecogénica central que corresponde con aire atrapado en el bronquiolo (Fig. 6).

Los hallazgos de la ecografía transtorácica en el TEP puede ser de gran ayuda para orientar a su diag-



Figura 6. Imagen ecográfica de infarto pulmonar. Se aprecia zona hipocogénica triangular de base pleural.

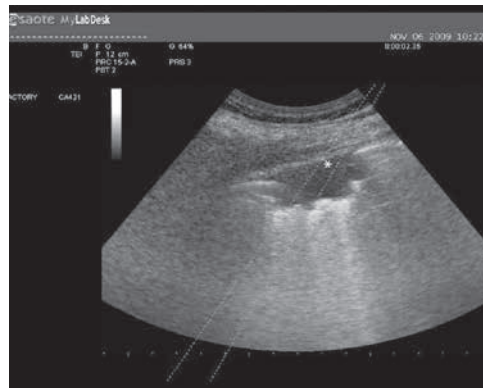


Figura 7. Nódulo pulmonar polilobulado. Se aprecia zona hipocogénica con refuerzo posterior y líneas de guía de punción.

nostico en los servicios de urgencias, cuando no se dispone de otras técnicas diagnósticas o el paciente no puede ser trasladado en el momento agudo. En un trabajo multicéntrico realizado por Gebhard Mathis y cols. encontraron que, estableciendo determinados criterios diagnósticos ecográficos, conseguían una sensibilidad del 74% y una especificidad del 95%, con un valor predictivo positivo del 95%. Los criterios eran encontrar dos o más consolidaciones de aspecto triangular con base pleural o bien una lesión típica triangular y derrame pleural⁽¹¹⁾.

En un trabajo prospectivo realizado por Palman y cols. encuentran una alta sensibilidad de la ecografía en los pacientes con sospecha de TEP que llegan a urgencias. Para ello realizan una ecografía en diferentes órganos (eco torácica, ecocardiografía y eco de miembros inferiores) en pacientes con sospecha de TEP y con escala de Wells mayor de 4 puntos o un dímero-D positivo. Diagnosticaban de TEP con ecografía multiórgano si encontraban uno o más imágenes típicas de infarto pulmonar, o dilatación de ventrículo derecho o signos ecográficos de trombosis venosa profunda. La sensibilidad obtenida fue del 90% y la especificidad del 86,2%, teniendo como prueba de referencia la angioTAC⁽¹²⁾.

Carcinomas pulmonares y metástasis periféricas

Habitualmente los nódulos y masas pulmonares, se observan como zonas hipocogénicas, con ecoge-

nicidad uniforme homogénea y sin datos de aire atrapado en el interior. Están rodeadas de pulmón normal (Fig. 7). Se observan a nivel subpleural, acompañándose en algunos casos de derrame pleural asociado. Siempre debemos tener en cuenta que las lesiones pulmonares serán visibles con ecografía si están en contacto con la pleura visceral. Cualquier cantidad de pulmón sano, que se interponga entre la lesión y la pleura, impedirá la visión de la lesión pulmonar. La ecografía tiene una alta sensibilidad para detectar si existe invasión de la pleura parietal y pared torácica. Cuando la tumoración invade la pared torácica, se aprecia una ausencia del signo del deslizamiento pleural, formando un bloque inmóvil la tumoración con el tórax a pesar de los movimientos respiratorios.

Diagnóstico de neumotórax con ecografía

En los últimos años, la ecografía ha cobrado cada vez más relevancia en el diagnóstico de neumotórax. Se han establecido una serie de criterios para su diagnóstico que han sido validados. Los principales signos ecográficos para la detección de neumotórax son la ausencia del signo de deslizamiento pleural, la desaparición de líneas B, el aumento de reverberaciones horizontales y finalmente la visión del *lung point*. El *lung point* es la visión por ecografía de la frontera entre la zona neumotórax y el pulmón normal, en la que se empieza a visualizar el signo del deslizamiento pleural⁽¹³⁾.

Utilidad de la ecografía en el fallo respiratorio agudo

Disponer de un ecógrafo en las unidades de emergencias y UCI hace que se pueda diagnosticar una gran proporción de pacientes con fallo respiratorio agudo en pocos minutos. En los pacientes con fallo agudo, el aumento de líneas A con signo del deslizamiento pleural orienta a asma y EPOC. El aumento de forma difusa de líneas B en la pared anterior es indicativo de edema pulmonar. La presencia de trombosis venosa profunda en miembros inferiores orienta a tromboembolismo pulmonar. La falta de signos del deslizamiento, asociado aumento de líneas A y visión del *lung point* es indicativo de neumotórax. La visión de un foco de consolidación pulmonar, el aumento de líneas B sin signos de deslizamiento, hallazgos intersticiales de manera asimétrica, consolidación posterior o derrame sin aumento difuso de líneas B a nivel anterior son indicativos de neumonía. Teniendo en cuenta estos hallazgos ecográficos, se podría diagnosticar con ecografía el 90,5% de los casos de fallo respiratorio agudo⁽¹⁴⁾.

Utilidad de la ecografía en la enfermedad intersticial

Basado en el aumento de artefactos en "cola de cometa" o líneas B visibles con ecografía en los pacientes con enfermedades intersticiales, algunos autores han publicado trabajos que muestran la utilidad de la ecografía como método para detectar enfermedad intersticial precoz en pacientes con enfermedad reumatológica⁽²⁶⁾.

PUNCIÓN CON CONTROL ECOGRÁFICO

La utilidad de la ecografía como guía de procesos intervencionistas en el campo de la neumología está hoy en día muy consolidada. Existen muchos trabajos publicados por neumólogos que así lo demuestran. Aparte de las ventajas que ya hemos comentado de la ecografía, uno de los aspectos que favorece su uso es poder ver las estructuras en tiempo real y su movimiento con la respiración, además de poder visualizar vasos sanguíneos.

La punción guiada con ecografía se emplea para lesiones sólidas o quísticas en la pared torácica, pleurales, pulmonares en contacto con la pleura visceral, adenopatías visibles con eco transtorácicas y lesiones mediastínicas. Pueden emplearse agujas de citología o agujas de mayor calibre para obtener pequeños cilin-

dros de biopsia. Los pacientes con enfisema o hipertensión pulmonar tienen contraindicación relativa por mayor riesgo de complicaciones. Las complicaciones más frecuentes de la punción guiada con ecografía son el neumotórax de 1-3% y la hemoptisis 1%. La rentabilidad de la punción guiada con eco varía entre un 60% y 100%⁽¹⁵⁾.

Técnica

Las punciones se suelen realizar con el paciente sentado o en decúbito, siempre buscando la mejor posición para el paciente y el explorador. Se necesita la colaboración del paciente, sobre todo para que esté tranquilo, sin movimientos bruscos y que realice periodos de apnea cuando se lo solicitemos.

El calibre de las agujas de citología oscilan entre 19-22 G, mientras que las de biopsia son de 14-18 G. La mayoría de los equipos disponen de un *software* de punción que, junto con unas guías que se acoplan al traductor, sirven para mejorar la visión de la aguja y aumentar la precisión de la técnica.

Antes de realizar la punción, se deben realizar mediciones de la lesión y de la distancia de la misma hasta la superficie de la piel. Las mediciones realizadas con nuestro ecógrafo deben coincidir con las realizadas con la TAC, que debemos tener como referencia. En el caso de lesiones grandes, pueden realizarse punciones sin visión en tiempo real, después de haber realizado las mediciones. En todo caso, posteriormente puede utilizarse el ecógrafo para redirigir la aguja. Si la lesión es de unos 3 cm o menor, es aconsejable la punción guiada con eco en tiempo real. Para ello se introduce la aguja por el borde lateral del transductor, en sentido oblicuo hacia el campo de barrido del mismo. Al introducir la aguja de citología o biopsia, lo normal es que se visualice una imagen puntiforme, hiperecogénica, en movimiento, que corresponde con la punta de la aguja. La visión de la aguja va a disminuir con la profundidad, con el aumento de la ecogenicidad de los tejidos y con transductores con menores longitudes de onda.

En el caso de punciones citológicas, es conveniente tener a un anatomopatólogo que revise las muestras en el momento de la punción. Si no hubiera material suficiente para el diagnóstico, podemos repetir la punción citológica o realizar punción con aguja de biopsia.

El material obtenido, tanto con punción citológica como con aguja histológica, puede ser empleado para realización de técnicas inmunohistoquímicas y determi-

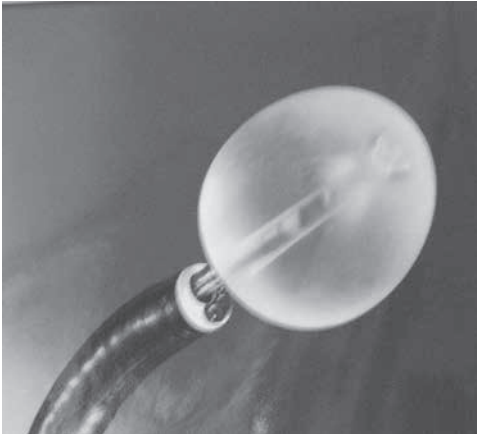


Figura 8. Ecofibrobronoscopio radial.

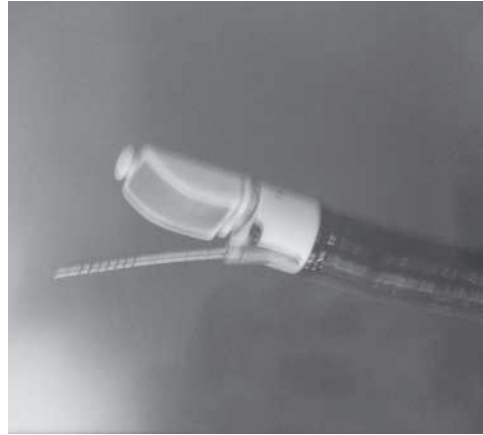


Figura 9. Ecobronoscopio sectorial con aguja de punción.

nación de mutaciones. Es aconsejable realizar al menos tres pases de punción citológica para obtener material suficiente. Por otra parte, la realización de un botón celular puede aumentar la rentabilidad de la técnica.

ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL

La ecobroncografía hace visibles las estructuras paratraqueales y parabronquiales incluido el mediastino. La visión en profundidad puede alcanzar los 4 cm. La visión en tiempo real hace que puedan tomarse muestras citológicas e histológicas con aguja.

La ecobroncografía ha tomado gran relevancia en el protocolo actual del estadije del cáncer de pulmón no microcítico. Dicho protocolo incluye la realización de una PET/TAC que tiene una rentabilidad para el diagnóstico de afectación mediastínica que varía entre el 62% y el 84%⁽¹⁷⁾. Esta técnica tiene frecuentes falsos positivos, por lo que es necesario comprobar histológicamente la afectación mediastínica. La ecobroncografía se ha posicionado como una técnica de primera elección para la toma de muestras de adenopatías mediastínicas positivas en la PET, evitando en muchos casos la realización de una mediastinoscopia^(17,18).

Utilidad clínica

- Valoración de la infiltración de la pared bronquial y estructuras adyacentes.
- Guía de punciones sobre lesiones periféricas.
- Estadificación del carcinoma de pulmón no microcítico, mediante punción de adenopatías mediastínicas.

- Diferencia estructuras vasculares de no vasculares.
- Como guía para el tratamiento de tumores superficiales en terapia fotodinámica y braquiterapia.

Equipo necesario

Actualmente existen dos sistemas para la realización de ecografía endobronquial. El primero que se difundió fue la ecobroncografía radial, que consiste en la introducción de un fino transductor ecográfico por el canal de un bronoscopio convencional. En la punta de la sonda, un globo se rellena de agua, poniéndose en contacto toda la superficie bronquial a explorar. Da una imagen de 360° de la pared bronquial. Sus inconvenientes fundamentales son la producción de una obstrucción bronquial completa mientras se realiza la exploración. Por otra parte, no permite la realización de punción transbronquial en tiempo real. Necesita de una mayor sedación del paciente y evitar la tos. La ecobroncografía radial se utiliza hoy en día para localizar lesiones pulmonares periféricas, con el objetivo de realizar posteriormente biopsia⁽¹⁶⁾ (Fig. 8).

Posteriormente, se han diseñado ecofibrobronoscopios específicos, que llevan incorporado en la punta un transductor sectorial, permitiendo de esta manera la introducción por el canal de trabajo de la aguja para punción transbronquial (Fig. 9). Con ello, podemos realizar punciones y biopsias de adenopatías y tumoraciones mediastínicas en tiempo real, con visión ecográfica. La ecobroncografía sectorial se ha incorporado en la mayoría de los hospitales como técnica de primera elección en el estadije mediastínico

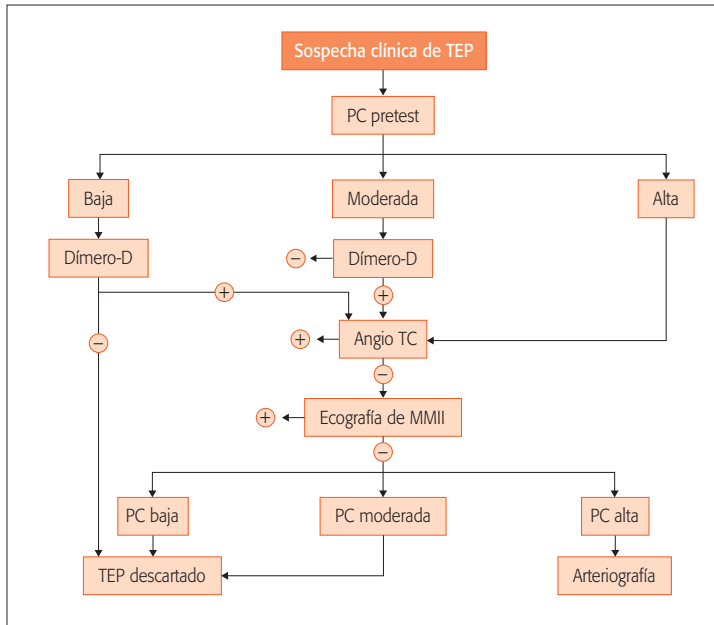


Figura 10. Algoritmo diagnóstico del TEP. (Modificado de Uresandi F, et al.. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. Arch Bronconeumol. 2004; 40: 580-94).

del cáncer de pulmón no microcítico, obteniendo una sensibilidad de alrededor del 85% para el diagnóstico de metástasis mediastínicas⁽¹⁹⁾.

Se estima que se necesita realizar unos 50 procedimientos supervisados para conseguir una competencia básica en esta técnica⁽²⁰⁾.

ECOGRAFÍA DE MIEMBROS INFERIORES

La ecografía en modo B es la técnica de primera elección para el diagnóstico de trombosis venosa profunda de miembros inferiores. La flebografía ha quedado relegada a algunos casos con alta sospecha con ecografías negativas o cuando existe trombosis venosa previa sin poder distinguir con eco si es un nuevo evento o antiguo.

La accesibilidad de la ecografía, su bajo coste y la inocuidad para el paciente, hace que sea una técnica muy útil en las unidades de técnicas neumológicas, para el diagnóstico rápido de la trombosis y su seguimiento.

Desde hace años, se sabe que la embolia pulmonar procede en un 90% de TVP formadas en los miembros inferiores. Hoy conocemos la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) como un proceso que incluye al tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP). Ambos son consecuen-

cia de una misma enfermedad y, por tanto, necesitan procedimientos diagnósticos y tratamientos comunes. La accesibilidad de la ecografía ha hecho que esta técnica sea incorporada en los algoritmos diagnósticos del tromboembolismo pulmonar (Fig. 10)⁽²¹⁾. Por otra parte, la técnica ecográfica de diagnóstico de TVP de miembros inferiores es sencilla y rápida, por lo que es perfectamente asumible por neumólogos con un cierto entrenamiento.

La sensibilidad de la ecografía de miembros inferiores para el diagnóstico de TVP proximal en casos de pacientes sintomáticos es del 95%. Sin embargo la sensibilidad cae al 79% cuando los pacientes no tienen síntomas de TVP. En el territorio distal, la sensibilidad de la ecografía baja al 40%, por lo que no debe ser empleada cuando se sospecha TVP por debajo de las venas poplíteas. En estos casos, se ha demostrado eficaz mantener al paciente sin anticoagulación, realizando ecografías seriadas para descartar la progresión al territorio proximal⁽²⁴⁾.

Equipo necesario

Para el diagnóstico se necesita un ecógrafo en modo B. El Doppler color puede servir como guía pero no es imprescindible⁽²²⁾. Los transductores que nos dan mejores imágenes del sistema venoso son los lineales

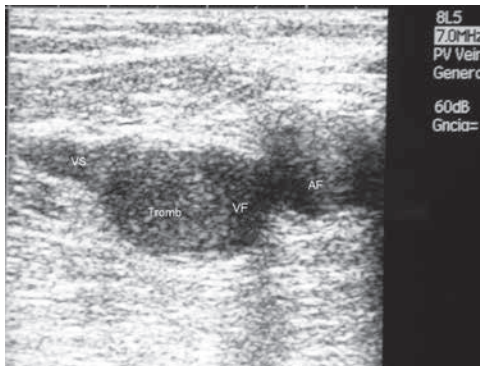


Figura 11. Trombosis de la femoral con visualización del trombo en su interior. VF: vena femoral común; VS: vena safena; Tromb: trombo; AF: arteria femoral.

de al menos 7 Mhz. Si solo disponemos de uno que nos sirva para tórax y miembros inferiores, debería ser convexo multifrecuencia con un rango de 3 a 6 mhz.

Técnica

Se debe explorar ambos miembros inferiores comenzando por el lado sano, para compararlo con las venas de la pierna afecta. El paciente debe colocarse en decúbito supino y ligera abducción de la pierna explorada. Se comienza explorando a nivel inguinal el cayado de la safena, donde desemboca la vena safena en la femoral común. El latido arterial nos sirve para distinguir durante todo el trayecto la posición de vena y arteria. A continuación con el transductor en posición transversal a la pierna, se va realizando presión sobre la vena intentando colapsarla en su totalidad. La arteria, al contrario que la vena, no se colapsa y podemos visualizar sus latidos durante la exploración. Se continúa el trayecto de la vena en dirección caudal, ejerciendo compresiones cada 2 cm aproximadamente. Desde el cayado de la femoral, continuamos con la femoral común, femoral superficial hasta su internalización en el canal de los aductores (Fig. 11). La zona del canal de los aductores podemos considerarla como una zona ciega, ya que con frecuencia no puede realizarse la compresión de la vena. Sin embargo, es extremadamente raro tener una trombosis aislada de la femoral superficial a nivel del canal de los aductores, sin afectación más proximal ni a nivel poplíteo.

En nuestra experiencia, las venas poplíteas se exploran con mayor facilidad con el paciente sentado en el borde de una camilla y los pies apoyados

sobre un taburete. Esta posición favorece el mayor relleno venoso, facilitando la localización de la vena a nivel poplíteo. Una vez visualizada la vena poplíteo ejercemos compresiones sobre la vena para intentar colapsarla.

El signo ecográfico más sensible y específico para el diagnóstico de TVP de miembros inferiores es la falta de compresibilidad de la vena explorada (sensibilidad 91% y especificidad 99%). La visualización de ecos en el interior de la vena, el aumento del diámetro de la misma y la falta de flujo son signos indirectos y tienen menor sensibilidad y especificidad⁽²³⁾.

Además de servirnos para el diagnóstico de TVP, la ecografía de miembros inferiores puede diagnosticar otras patologías que cursan con similares síntomas. Entre estas se encuentra el quiste de Backer, linfedemas, hematomas, etc.

ECOGRAFÍA DEL MEDIASTINO

En el mediastino anterosuperior pueden asentar tumores que contacten con la pared anterior del tórax. Entre ellos se encuentran las adenopatías y tumores linfáticos, timomas y tumores germinales. La visión del mediastino con ecografía requiere un buen conocimiento de su anatomía. Se ha demostrado que la ecografía es segura para guiar punciones, tanto citológicas como histológicas, de tumores en esta localización⁽²⁷⁾ (Fig. 12).

ECOGRAFÍA EN OTROS CAMPOS DE LA NEUMOLOGÍA

Existen otras utilidades de la ecografía que pueden servir al neumólogo en su actividad diaria, algunas de ellas en fase de investigación. Entre ellas se encuentran la valoración de la hipertensión pulmonar, el estudio dinámico de la movilidad diafragmática, valoración de afectación intersticial con ecografía, uso de la ecografía con contraste en el tórax que pueden consultarse en manuales específicos y escapan el propósito de este capítulo⁽²⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hidalgo Ramírez M, Cases Viedma E, Sanchis Aldás JL. Utilidad de la ecografía torácica en una unidad de técnicas respiratorias. Arch Bronconeumol. 2003; 39: 253-5.
2. Areas Gordillo M, Otero Candellera R, Cayuela Domínguez A, et al. La ecografía venosa compresiva de miembros inferiores: una herramienta diagnóstica en manos

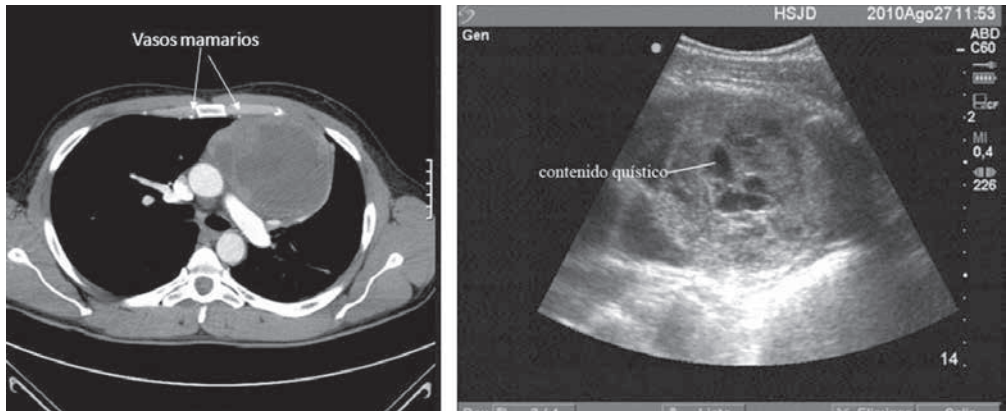


Figura 12. Masa mediastínica anterior en paciente joven de 38 años. El diagnóstico se consiguió con punción histológica guiada con eco. Tumor germinal.

- de neumólogos. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38: 177-80.
3. Mathis G, Lessnau KD. Atlas of chest sonography. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2003.
 4. Diacon AH, Theron J. Transthoracic ultrasound for the pulmonologist. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11: 307-12.
 5. Lyn-Kew KE, Bedside MD. Ultrasound for the interventional pulmonologist. *Clin Chest Med.* 2013; 34: 473-85
 6. Beckh S, Bolcskei PL, Lessnau KD. Real-time chest ultrasonography: a comprehensive review for the pulmonologist. *Chest.* 2002; 122: 1759-73.
 7. Yang PC, Luh KT, Chang DB, et al. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1992; 159: 29-33.
 8. Wu RG, Yuan A, Liaw YS, et al. Image comparison of real-time gray-scale ultrasound and color Doppler ultrasound for use in diagnosis of minimal pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 510-4.
 9. Reissig A, Copetti R, Mathis G, et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: A prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest.* 2012; 142: 965-72
 10. Chavez MA, Shams N, Ellington LE, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis *Respir Res.* 2014; 15: 50.
 11. Mathis G, Blank W, Angelika Reissig A, et al. Thoracic ultrasound for diagnosing pulmonary embolism. A prospective multicenter study of 352 patients. *Chest.* 2005; 128: 1531-8.
 12. Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest.* 2014; 145: 950-7.
 13. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 577-91.
 14. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. *Chest.* 2008; 134: 117-25.
 15. Beckh S, Bölskei PL, Lessnau KD. Real-time chest ultrasonography. A comprehensive review for the pulmonologist. *Chest.* 2002; 122:1759-73.
 16. Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Resp J.* 2011; 37: 902-10.
 17. Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest.* 2009; 135: 1280-7.
 18. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142: 1393-400.
 19. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2010; 304: 2245-52.
 20. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures. *Chest.* 2003; 123: 1693-717.
 21. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2004; 40: 580-94.
 22. Lensing AW, Büller HR. Objective test for the diagnosis of venous thrombosis. En: Hull R, Pineo GF, eds. Disorders of thrombosis. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 239-59.

23. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Eng J Med.* 1989; 320: 342-5.
24. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis:prospective cohort study. *BMJ* 1998; 316: 17-20.
25. Wrightson JM, Crook DW, Rahman NM, et al. S42 Safety and acceptability of bedside ultrasound-guided transthoracic lung needle aspiration (tlna) in pneumonia. *Thorax.* 2014; 69: A24.
26. Aghdashi M, Broofeh B, Mohammadi A. Diagnostic performances of high resolution trans-thoracic lung ultrasonography in pulmonary alveoli-interstitial involvement of rheumatoid lung disease. *Int J Clin Exp Med.* 2013; 6: 562-6.
27. Koegelenberg CF, Diacon AH, Irusen EM, et al. The diagnostic yield and safety of ultrasound-assisted transthoracic biopsy of mediastinal masses. *Respiration.* 2011; 81: 134-41.
28. Mathis G. *Chest sonography.* Third Edition. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.

Exploración funcional respiratoria: aplicación clínica

F. Pérez Grimaldi, C. Cabrera Galán, R. Carmona García, A.C. Montás Lorenzo

INTRODUCCIÓN

Las pruebas de función respiratoria (PFR) constituyen un pilar esencial de la Neumología, contribuyendo en su momento de forma decisiva a su configuración como una especialidad médica independiente respecto al tronco común de la Medicina Interna.

Con esta denominación se conoce un amplio grupo de exploraciones que permiten valorar, de forma objetiva y fiable, distintos aspectos del funcionamiento del aparato respiratorio. En la tabla 1 se presenta una clasificación general de las mismas.

Las PFR son fundamentales para la valoración diagnóstica, la evaluación de la respuesta al tratamiento y la determinación del pronóstico en las enfermedades del aparato respiratorio.

Considerando la limitación de espacio, en este capítulo desarrollaremos de forma breve los aspectos fundamentales de las principales PFR, con mayor atención a aquellas de uso más común (entre las que destaca la espirometría forzada); no obstante, haremos mención también de algunas pruebas de uso menos extendido pero que están ganando utilidad más recientemente, como aquellas destinadas a la valoración de las vías finas; en otros casos, como las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar, el desarrollo se realizará en otros capítulos de este Manual.

ESPIROMETRÍA

Definición

La espirometría es una prueba básica para el estudio de la función pulmonar. Se trata de una maniobra

que registra el máximo volumen de aire que puede mover un sujeto desde una inspiración máxima hasta una exhalación completa (es decir, hasta que en los pulmones solo quede el volumen residual). Esta medición puede realizarse sin límite de tiempo para la maniobra (espirometría simple) o en el menor tiempo posible (espirometría forzada): de ahora en adelante nos dedicaremos únicamente a la espirometría forzada, por ser la de mayor relevancia clínica. En dicha prueba, al mismo tiempo que se registra el máximo volumen espirado, este se relaciona con el tiempo que dura la maniobra, con lo que es posible obtener medidas de flujo.

Se trata de una exploración sencilla, rápida, asequible, segura y útil para la valoración del enfermo respiratorio desde el punto de vista funcional. Sin embargo, su rentabilidad depende de una correcta cooperación entre el paciente y el personal que la realiza (que debe estar adecuadamente capacitado) y de un estricto control de calidad del equipo empleado y su calibración.

Indicaciones/contraindicaciones

La espirometría forzada es imprescindible para el diagnóstico y seguimiento de la mayoría de las enfermedades respiratorias; en algunos casos además juega un papel determinante en la elección del tratamiento del paciente. Por otro lado, aunque es una prueba segura, determinadas circunstancias contraindican la realización de la misma. En la tabla 2 se muestra un resumen de las principales indicaciones y contraindicaciones.

TABLA 1. Clasificación de las pruebas de función respiratoria.**Estudio de la mecánica ventilatoria:**

- Espirometría
- Volúmenes pulmonares
- Resistencias
- Presiones musculares

Estudio del intercambio gaseoso

- Pruebas de capacidad de difusión
- Gasometría arterial

Pruebas de esfuerzo

- Esfuerzo submáximo: test de marcha de 6 minutos, prueba de lanzadera
- Esfuerzo máximo: cicloergómetro, tapiz rodante

Pruebas de respuesta bronquial a estímulos

- Test de broncodilatación
- Test de provocación bronquial (inespecíficas y específicas)

Otras

- Pruebas de valoración de vías finas

Determinación

Existen unas condiciones previas a la realización de la espirometría. Deben evitarse el ejercicio intenso, las comidas copiosas, bebidas que contengan cafeína y fumar en las horas previas a la realización de la exploración⁽¹⁾. Según la finalidad de la exploración, puede ser preciso retirar la medicación broncodilatadora de 6 a 48 horas antes⁽²⁾ (según la duración del efecto de la misma). Tras tallar y pesar adecuadamente, es necesario informar al paciente de la exploración que se le va a realizar de forma clara y sencilla.

Para la exploración se debe evitar todo tipo de ropa ajustada, el paciente debe estar preferiblemente sentado y evitar las flexiones del tronco durante la espirometría. Tras ocluir la nariz con una pinza, se introduce la boquilla en la boca, sellándola con los labios y los dientes; a continuación, el paciente debe realizar una inspiración completa y lenta y, tras esto, realizar una espiración forzada, lo más intensa, rápida y prolongada posible.

Requisitos mínimos

Entendemos que una maniobra espirométrica es aceptable si:

1. Está libre de artefactos: tos, boquilla ocluida o esfuerzo insuficiente.

TABLA 2. Indicaciones y contraindicaciones de la espirometría.**Indicaciones****1) Diagnóstico:**

- Valoración rutinaria (exámenes de salud, deportistas...).
- Valoración pacientes de riesgo (fumadores, exposición partículas nocivas)
- Evaluación síntomas (disnea, tos, etc.) y signos (disminución murmullo vesicular, crepitantes...).
- Diagnóstico, clasificación y seguimiento de enfermedades respiratorias o de otros órganos que afecten a la función respiratoria.
- Evaluación del riesgo de procedimientos quirúrgicos (especialmente en cirugía de resección pulmonar).

2) Seguimiento:

- Monitorización de personas expuestas a sustancias tóxicas para el pulmón.
- Monitorización de la evolución de enfermedades respiratorias.
- Evaluación del efecto de intervenciones terapéuticas.

3) Evaluación de discapacidades (valoraciones legales, exámenes médicos para seguros y programas de rehabilitación).**4) Finalidad científica** (estudios epidemiológicos, investigación clínica y obtención de ecuaciones de referencia).**Contraindicaciones****1) Absolutas**

- Neumotórax reciente (al menos 2 dos semanas tras la reexpansión).
- Hemoptisis aguda.
- Tromboembolismo pulmonar (hasta estar adecuadamente anticoagulado).
- Infecciones respiratorias activas (TBC, novovirus, influenza).
- Inestabilidad hemodinámica.
- Infarto agudo de miocardio reciente.
- Angor inestable.
- Hipertensión intracraneal.
- Aneurisma torácico o cerebral.
- Desprendimiento agudo de retina.

2) Relativas

- Cirugía craneal/ocular/ORL reciente.
- Traqueostomía.
- Problemas bucales.
- Hemiplejía facial.
- Náuseas por la boquilla.
- Falta de comprensión de la maniobra (ancianos, niños).
- Estado físico o mental deteriorado.

2. Comienzo brusco y expulsión continuada hasta alcanzar un flujo cero (menor de 25 ml/seg).

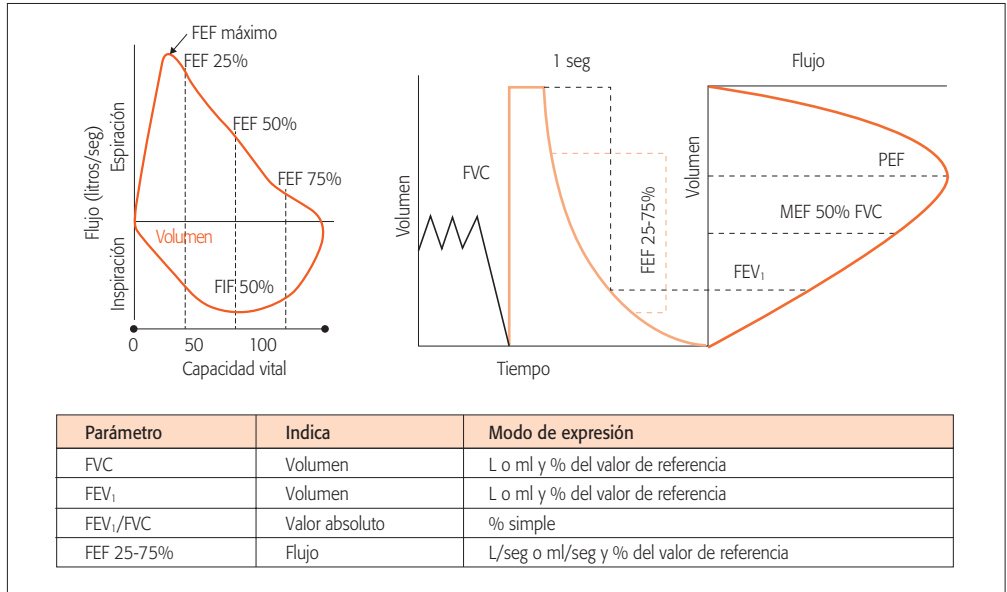


Figura 1. Gráficas flujo/volumen y volumen/tiempo. Parámetros utilizados junto con sus unidades de expresión.

3. El tiempo de espiración ha de ser 6 segundos como mínimo, sin producirse amputación al final de la espirometría y mostrando una meseta de 1 segundo en la gráfica de volumen/tiempo.
4. Son precisas al menos 3 maniobras, con variabilidad entre las dos mejores menor de 150 ml en la FVC y el FEV₁. De no ser así, se repetirá la maniobra hasta obtener 3 curvas satisfactorias siempre con un máximo de 8 maniobras, dejando entre ellas el tiempo suficiente para que el paciente se recupere del esfuerzo. Al finalizar se tomará como válida la mejor cifra obtenida.

Interpretación

La interpretación de los resultados de la espirometría debe realizarse de acuerdo al estado clínico del paciente; su análisis nos permite establecer la existencia de alteración ventilatoria y clasificarla según los patrones espirométricos de disfunción ventilatoria.

Los resultados de la espirometría deben expresarse de forma gráfica y numérica. La representación gráfica se puede obtener como curva de flujo/volumen o volumen/tiempo (Fig. 1).

La interpretación numérica de la espirometría se basa en la comparación de los valores obtenidos por el paciente con los que teóricamente le corresponde-

rían a un individuo sano de sus mismas características antropométricas (edad, peso, talla, sexo y raza). Los parámetros que utilizamos habitualmente son:

- Capacidad vital forzada (*Forced Vital Capacity*) (FVC): volumen de aire total expulsado mediante una espiración forzada.
- Volumen espiratorio máximo espirado en el primer segundo (*Forced Expiratory Volume*) (FEV₁): volumen de aire máximo expulsado en el primer segundo de la espiración forzada.
- Relación FEV₁/FVC: relación porcentual entre FEV₁ y FVC. No debe confundirse con el índice de Tiffeneau (relación FEV₁/VC), dado que en circunstancias patológicas la FVC puede ser inferior a la VC debido al colapso dinámico de la vía aérea.
- Flujo espiratorio máximo entre el 25% y el 75% de la FVC (*Forced Expiratory Flow 25-75*) (FEF 25-75%): relación entre el volumen expulsado entre el 25% y 75% de la FVC y el tiempo que se ha tardado en expulsarlo.
- Flujo espiratorio máximo o flujo pico (*Peak Expiratory Flow*) (PEF): máximo flujo conseguido durante la espiración forzada.

Los valores de la espirometría se pueden expresar como valor absoluto o en porcentaje sobre el valor teórico de referencia. Se considerarán patológicos cuando

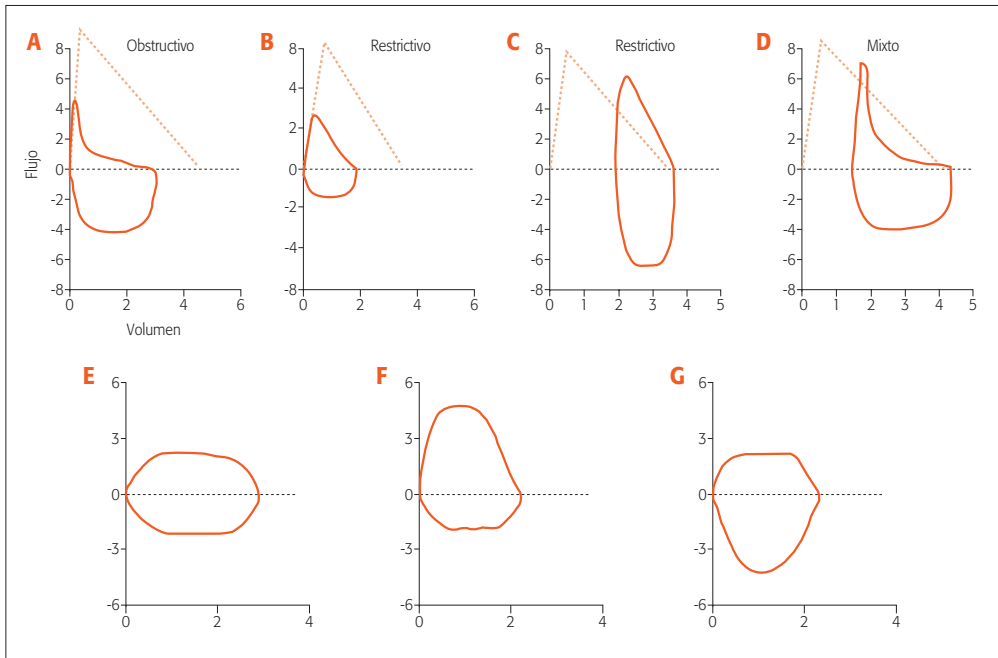


Figura 2. Representaciones de los principales trastornos espirométricos en curvas de flujo volumen. **A)** Trastorno obstructivo. **B y C)** Trastorno restrictivo. **D)** Trastorno mixto. **E)** Obstrucción fija central o de vías aéreas superiores. **F)** Obstrucción variable extratorácica. **G)** Obstrucción variable intratorácica.

se encuentren por debajo de los valores que se consideran como normales. Para FVC y FEV_1 , el 80%, para FEV_1/FVC el 70% y para el FEF 25-75 el 60%.

Alteraciones ventilatorias

Distintos tipos de alteraciones ventilatorias pueden objetivarse en la espirometría⁽³⁾:

a) Alteración ventilatoria obstructiva. Indica una reducción del flujo aéreo, que se puede producir por aumento de la resistencia de las vías aéreas o por la disminución de la retracción elástica del parénquima.

La curva flujo/volumen muestra, tras la aparición del PEF (puede ser normal o reducido), una caída brusca y una incurvación de concavidad hacia arriba (Fig. 2). Los valores espirométricos presentan una FVC normal o ligeramente disminuida, un FEV_1 reducido y una relación FEV_1/FVC disminuida por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) o el 70% (este último parámetro define la obstrucción). Según la intensidad de la alteración se establecen los grados de gravedad de la obstrucción (Tabla 3).

b) Alteración ventilatoria restrictiva. Se produce en enfermedades que condicionan una disminución del volumen pulmonar, que puede aparecer por patología pulmonar, de la caja torácica o neuromuscular. Aunque la espirometría nos da información sobre una alteración restrictiva, para una caracterización completa será necesaria la medición de los volúmenes pulmonares estáticos.

La curva flujo/volumen muestra una morfología normal, pero de tamaño reducido (Fig. 2). Los valores espirométricos presentan una FVC disminuida, un FEV_1 normal o disminuido y una relación FEV_1/FVC aumentada por encima del LIN. Según la intensidad de la alteración se establecen los grados de gravedad de la restricción (Tabla 3).

c) Alteración ventilatoria mixta. Combina las características de las dos anteriores. Para conocer con precisión el componente de restricción debemos utilizar los volúmenes pulmonares estáticos.

La curva flujo/volumen mostrará una curva disminuida de tamaño, con morfología obstructiva. Los valores espirométricos mostrarán una FVC, un FEV_1 y una relación FEV_1/FVC disminuidas.

TABLA 3. Clasificación de gravedad en las alteraciones ventilatorias según las recomendaciones de la ATS/ERS.

| Nivel de gravedad | Trastorno obstructivo (FEV1) | Trastorno restrictivo (FVC) |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Leve | > 70% | > 70% |
| Moderada | 60-69% | 60-69% |
| Moderadamente grave | 50-59% | 50-59% |
| Grave | 35-49% | 35-49% |
| Muy grave | < 35% | < 35% |

d) Estenosis vía aérea central. El análisis de la morfología de la curva nos puede permitir la detección de estenosis de vías altas (laringe y tráquea) tanto por afectación intratorácica como extratorácica, con aparición de una curva “en meseta” (Fig. 2).

Prueba broncodilatadora

El test de broncodilatación tiene por objeto poner de manifiesto la posible existencia de reversibilidad de la obstrucción bronquial. Para ello hay que realizar una espirometría basal y repetirla unos 15 minutos después de inhalar un broncodilatador beta-adrenérgico de acción rápida (400 µg de salbutamol o equivalente) administrados a ser posible mediante cámara espaciadora.

A continuación se comparan los resultados de la espirometría basal con los de la espirometría post-broncodilatación. Consideraremos positiva la prueba si existe una mejoría del FEV₁ o de la FVC igual o mayor al 12% y 200 ml; se desaconseja el uso del FEF 25-75% o los flujos instantáneos para valorar reversibilidad.

La prueba broncodilatadora tiene una gran especificidad y escasa sensibilidad, por lo que un resultado positivo será un buen indicador de hiperreactividad bronquial. Sin embargo, una prueba negativa no descarta su existencia, ya que el paciente puede encontrarse en una fase asintomática con buen control del proceso.

VOLÚMENES PULMONARES

Definición

En la fisiología de la ventilación, podemos considerar los volúmenes pulmonares como dinámicos (aquellos que se movilizan con la respiración, medibles mediante espirometría) y estáticos (que no se

movilizan, no medibles con la espirometría). La suma de dos o más volúmenes constituye una capacidad pulmonar; hay cuatro volúmenes y cuatro capacidades, que aparecen reflejados en la figura 3.

Los tres volúmenes pulmonares estáticos, de interés clínico, son: el **volumen residual (VR)**, volumen de gas que permanece dentro del pulmón tras una espiración forzada máxima; la **capacidad residual funcional (CRF)**, que corresponde con el volumen de gas que hay en los pulmones al final de una espiración a volumen corriente; y la **capacidad pulmonar total (CPT)**, que es el máximo volumen de gas que pueden contener los pulmones.

Indicaciones/contraindicaciones

Las indicaciones de la medición de los volúmenes pulmonares son variadas, pudiendo destacar, entre ellas, las siguientes⁽⁴⁾:

- Establecer con seguridad el diagnóstico de una alteración ventilatoria restrictiva y la magnitud de la restricción real en los patrones espirométricos de alteración mixta.
- Caracterizar el patrón de alteración funcional en enfermedades restrictivas (toracógeno, neuromuscular, etc.).
- Cuantificar adecuadamente el volumen residual.

Las contraindicaciones para la realización de estos tests son las mismas que para la realización de la espirometría. En el caso de la pletismografía, habría que añadir la claustrofobia y todas aquellas circunstancias que impidan el acceso del paciente a la cabina.

Determinación

Se han descrito diversas técnicas para determinar los volúmenes estáticos, pero los principales son dos: la pletismografía corporal y el método de dilución de los gases.

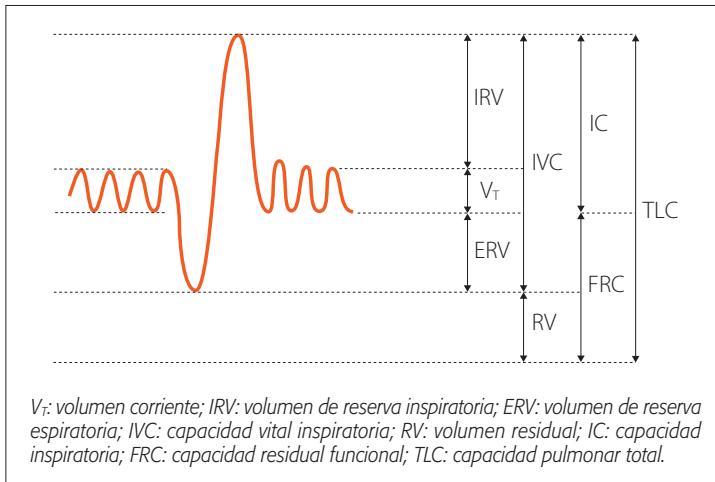


Figura 3. Volúmenes y capacidades sobre una curva espirométrica volumen/tiempo.

a) Pletismografía corporal

Es el método más rápido y preciso (entre otras ventajas), aunque también es más costoso. Se basa en la aplicación de la ley de Boyle-Mariotte: a temperatura constante, el volumen de un gas es inversamente proporcional a su presión, es decir, el producto de la presión (P) por el volumen (V) es siempre constante (K): $P \times V = K$.

De este modo, si se produce un cambio de situación (de 1 a 2), se cumplirá que $P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2$. En el pletismógrafo el aparato respiratorio se convierte en un circuito cerrado en el que se cumple esa ley.

Aunque existen tres tipos de pletismógrafos, el más usado en la clínica es el pletismógrafo corporal de volumen constante. En esta determinación se emplea una cabina hermética y rígida de volumen conocido, donde respira el paciente a través de un sistema formado por una boquilla, una válvula para interrumpir el flujo de aire y un neumotacógrafo. Entre la boquilla y la válvula existe un transductor que mide la presión en la de la boca (P_b). Un segundo transductor mide la presión dentro de la cabina (P_c).

La pletismografía mide todo el gas intratorácico (TGV) al final de la espiración no forzada, lo que equivale a la CRF. Al realizar una espirometría posterior, se calcula el VR restando a la CRF el volumen de reserva espiratorio. La TLC se obtiene sumando el VR a la CV.

b) Método de dilución de gases

Es el método más extendido, entre otras cosas porque precisa menos espacio físico, es más barato y el dis-

positivo puede usarse para las pruebas de difusión; no obstante, es un sistema más lento que la pletismografía.

Con esta técnica el paciente inhala un volumen de gas conocido (V_1) que contiene una concentración conocida (C_1) de un gas inerte que no es soluble en los tejidos, que puede ser nitrógeno o generalmente helio (He).

Se basa en la ley de conservación de masas, según la que, a temperatura constante, la masa de un gas no varía. Es decir, el producto del volumen por la concentración permanece constante.

Mediante técnicas de respiración única o múltiples, a través de un espirómetro con una mezcla de aire y He , el He se va mezclando con el aire del pulmón y su concentración disminuye, lo que permite el cálculo de los volúmenes estáticos (V_2) en función de la concentración del gas inerte que haya quedado tras la respiración (C_2), mediante la siguiente relación: $C_1 \times V_1 = C_2 \times (V_1 + V_2)$. El test nos permite conocer la CRF; después, realizando una espirometría, se calculan el resto de volúmenes y capacidades.

Interpretación

La medición de volúmenes pulmonares estáticos aporta una información complementaria a la espirometría. El resultado se expresa en valor absoluto y como porcentaje de su valor de referencia.

De forma general, se considera que la TLC se encuentra dentro de la normalidad si está entre el 80 y el 120% de los valores de referencia; en el caso de la FRC y el VR estos límites serían entre el 65 y el 120%.

Según el nivel de afectación de la TLC, distinguiremos distintos niveles de restricción: ligera ($< \text{LIN}$ pero $\geq 70\%$), moderada ($< 70\%$ y $\geq 60\%$), moderadamente grave ($< 60\%$ y $\geq 50\%$), grave ($< 50\%$ y $\geq 35\%$) y muy grave ($\leq 34\%$).

Finalmente, también podremos determinar la presencia de hiperinsuflación que vendría definida por una FRC o una relación RV/TLC $> 120\%$.

PRUEBAS DE DIFUSIÓN DE GASES

Definición

La capacidad de transferencia del monóxido de carbono (TLCO) o difusión (DLCO) es una prueba pulmonar muy utilizada en la clínica para el estudio del intercambio pulmonar de gases⁽⁴⁾; este estudio se completa con la gasometría arterial.

Se define como el volumen de CO transferido a la sangre por unidad de tiempo y por gradiente de presión parcial del gas. Esta no solo informa del estado funcional de la membrana alveolo-capilar, sino también del conjunto de factores que determinan la transferencia del CO desde el pulmón hasta la hemoglobina.

El CO atraviesa la barrera alveolo-capilar de una manera similar a la del O_2 , pero dada su alta afinidad por la hemoglobina, unas 210 veces la del O_2 , el CO se fija rápidamente a la Hb; además, su presión parcial en sangre puede considerarse constante y cercana a cero a lo largo de todo el recorrido por el capilar pulmonar. Ello permite estimar el gradiente de difusión con solo medir la presión del CO alveolar.

Indicaciones/contraindicaciones

Esta técnica estará indicada en todos aquellos pacientes en los que nos interese valorar el intercambio de gases; de forma más concreta, hay algunas situaciones en las que es especialmente útil:

- Diagnóstico diferencial de la patología restrictiva. Ayuda a diferenciar la patología intersticial de otras causas de afectación restrictiva, como la patología torácica o neuromuscular.
- Patología intersticial. Se utiliza para la valoración inicial (es un marcador temprano) y el seguimiento, aunque no se ha demostrado que sea un factor pronóstico.
- EPOC. Es útil en la valoración del componente de enfisema, que reduce la DLCO, aspecto que no se produce en otras enfermedades obstructivas.

- Hemorragias pulmonares. Es también útil para detectar hemorragias pulmonares que aumentan la DLCO.
- Estudio preoperatorio. Útil en la valoración prequirúrgica de cualquier cirugía mayor y sobre todo antes de la cirugía de resección pulmonar.

Las contraindicaciones para esta técnica son superponibles a las de la espirometría forzada.

Determinación

Para su determinación se pueden emplear numerosos métodos, pero el más habitual es la técnica de respiración única con apnea. Es una técnica bien estandarizada, considerada como la referencia para el cálculo de la DLCO en las pruebas de función pulmonar. Otros métodos de determinación son la técnica del estado estable y la de la reinhalación.

Interpretación

Esta prueba nos aporta información sobre la superficie vascular disponible para el intercambio, es decir, aquellos capilares en contacto con alvéolos ventilados. Por este motivo, los resultados que encontremos van a estar condicionados por varias circunstancias a considerar: factor de difusión de la membrana alveolo-capilar, alteraciones en el volumen capilar pulmonar y alteraciones en la tasa de combinación del gas con la hemoglobina.

Esto hace que, antes de interpretarlo, el resultado inicial debería corregirse por el volumen alveolar y la hemoglobina del sujeto. De esta manera, obtendremos los siguientes parámetros:

- DLCO/SB. Capacidad de transferencia de CO por el método de la respiración única (*single-breath*). Su valor normal en reposo es de 25 ml/min/mmHg.
- DLCO/VA o cociente de Krogh (KCO). Se corrige por el volumen alveolar (VA), por lo que a la unidad de medida se le añaden los litros de VA, quedando expresada en ml/min/mmHg/L.

Aunque en general hay acuerdo en la dificultad de establecer valores de referencia, se pueden considerar como normales valores entre el 80 y el 120%.

GASOMETRÍA ARTERIAL

La gasometría arterial (GA) representa la prueba más rápida y eficaz para informar sobre el estado global de la función primaria del aparato respiratorio, esto es, el aporte de oxígeno al organismo y la eliminación del anhí-

drido carbónico del mismo. El concepto de insuficiencia respiratoria se basa exclusivamente en la medición de la presión parcial de los gases fisiológicos en sangre arterial.

Las variables que se determinan en la GA son la presión parcial de oxígeno (PaO_2), la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) y el pH; el resto de parámetros se derivan de los anteriores. En la práctica clínica diaria se consideran normales, a nivel del mar, todos aquellos valores de PO_2 superiores a 80 mmHg, con cifras de PCO_2 situadas entre 35 y 45 mmHg y de pH entre 7,35 y 7,45. Con estos valores podremos determinar la existencia de hipoxemia y el grado de la misma, hipercapnia o hipocapnia así como los estados de acidosis y alcalosis.

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL

Definición y clasificación

La hiperrespuesta bronquial (HB) es el estrechamiento excesivo de la luz aérea ante estímulos físicos o químicos que habitualmente solo provocan una reducción escasa o nula del calibre de la vía respiratoria⁽⁵⁾. Las pruebas de provocación bronquial pretenden provocar un broncoespasmo controlado y detectable mediante la inhalación de diferentes sustancias o la realización de determinadas maniobras que tienen como consecuencia una acción broncoconstrictora conocida.

Son clasificadas tradicionalmente en pruebas específicas (se administran sustancias que producen broncoconstricción solo en individuos sensibles a las mismas) e inespecíficas (se administran sustancias farmacológicas o agentes físicos que denotan la hiperrespuesta en cualquier sujeto con HB).

Las pruebas de provocación inespecíficas se dividen a su vez en **directas**, que usan fármacos (metacolina, histamina, prostaglandinas) que actúan directamente sobre las células efectoras, e **indirectas**, que emplean estímulos (adenosina, manitol, ejercicio, etc.) que actúan sobre células capaces de liberar mediadores y provocar broncoconstricción.

De todas ellas, la prueba de metacolina es la mejor estandarizada, más empleada y una de las que menos efectos colaterales produce. Por ello, nos referiremos a ella a continuación.

Indicaciones/contraindicaciones

En la clínica habitual, las pruebas de provocación bronquial se indican para el diagnóstico del asma y/o

hiperreactividad bronquial en pacientes con espirometría normal y test de broncodilatación negativo, la monitorización del estado de hiperreactividad bronquial en diversas enfermedades y el estudio de hiperrespuesta secundaria al tabaquismo y otros irritantes (incluyendo agentes laborales).

En cuanto a las contraindicaciones, en general son las mismas que para la espirometría. A esto habría que añadir como contraindicación absoluta la hipersensibilidad a los fármacos usados y la obstrucción grave basal ($\text{FEV}_1 < 50\%$ del valor de referencia); como contraindicación relativa se añadiría la obstrucción moderada al flujo aéreo ($\text{FEV}_1 < 65\%$).

Realización e interpretación de los resultados

Las pruebas de provocación bronquial (PPB) se realizan principalmente administrando el estímulo por vía inhalatoria. Para la determinación del test se realiza una espirometría basal, posteriormente se administra la sustancia (en concentraciones crecientes) o se realiza la maniobra y se efectúan nuevas espirometrías para comparar los resultados.

El parámetro más utilizado es el FEV_1 puesto que es muy reproducible, de fácil realización y no precisa de un equipo demasiado complejo; no obstante, no es el único parámetro que pueda emplearse en la interpretación de la prueba.

En el test de metacolina, la interpretación de la provocación bronquial se lleva a cabo relacionando la intensidad del estímulo y la respuesta observada mediante la construcción de una curva dosis-respuesta (CDR). Consiste en la representación en escala semilogarítmica de la concentración del fármaco empleado en el eje de abscisas, mientras que la modificación de la función pulmonar se sitúa en el eje de ordenadas.

La respuesta broncoconstrictora se mide generalmente con la PD_{20} , que expresa la concentración de fármaco capaz de provocar un descenso en el FEV_1 del 20%. Analizando dicha curva, podremos estudiar la sensibilidad (dosis de provocación) y la reactividad (intensidad y progresión de la respuesta una vez desencadenada la broncoconstricción). Cuanto más sensible es el individuo, más pequeña será la dosis necesaria para alcanzar al PD_{20} . Los valores de referencia se deberán establecer con precisión en cada laboratorio.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN MUSCULAR RESPIRATORIA

Indicaciones

En general, estaría indicada en cualquier paciente en que se sospeche una disfunción muscular respiratoria. De forma más concreta, podríamos destacar como indicaciones:

- Enfermedades sistémicas con posible afectación muscular respiratoria (dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, etc.).
- Enfermedades neuromusculares (ELA, miastenias...).
- Alteraciones ventilatorias restrictivas de origen incierto.

Determinación e interpretación

De las diferentes maniobras que pueden emplearse para la medición de distintas presiones musculares del aparato respiratorio, la más habitual es la medición de presiones estáticas máximas en la boca.

Es una técnica sencilla, no invasiva y con una reproducibilidad aceptable. Para su determinación se requiere de un manómetro para medir la presión generada en la boca y un sistema de oclusión de la vía aérea. Consiste en medir la presión que se genera en la boca durante una maniobra inspiratoria (PI máx) y/o espiratoria (PE máx) máximas con la vía aérea ocluida durante 3-5 segundos.

Debido al fenómeno del aprendizaje, se propone realizar un mínimo de 6 maniobras hasta alcanzar 3 reproducibles, con un descanso de 1 minuto entre ellas. Entre la medición de PI máx y PE máx, el paciente debe descansar 5 minutos. Una vez obtenido el registro, se eligen las 3 mejores maniobras que cumplan criterios de aceptabilidad y sean reproducibles (diferencia $< 5\%$ o < 5 cmH₂O entre las 3 gráficas).

En general, se acepta que una PI máx mayor de 80 cmH₂O permite excluir razonablemente la presencia de debilidad muscular relevante y valores menores de 50 cmH₂O deben llevar a sospecharla. Cuando la PI máx es $< 30\%$ es habitual el fallo ventilatorio y con valores por debajo del 25% la hipercapnia es un dato constante.

Otra determinación de interés es la máxima ventilación voluntaria (MVV), una modalidad que permite de forma indirecta valorar la resistencia de los músculos respiratorios. Es una prueba sencilla y reproducible,

que consiste en realizar inspiraciones rápidas y forzadas durante 15 segundos. Se estima que una MVV igual o inferior al máximo volumen respiratorio teórico (calculado como FEV₁ 30%) indica una reducción de la resistencia a la fatiga.

EVALUACIÓN DE LA VÍA AÉREA PEQUEÑA

Las vías aéreas periféricas (o vía aérea pequeña) son vías de un diámetro interno inferior a 2 mm que pueden suponer una parte importante de la resistencia total al flujo aéreo en determinadas patologías obstructivas.

Este fenómeno es especialmente relevante en el caso del asma bronquial, en la que diversos estudios han demostrado que la inflamación es muy significativa en esta zona⁽⁶⁾.

Por todo ello, se trata de una zona interesante desde el punto de vista de la evaluación funcional respiratoria, que no puede ser estudiada adecuadamente mediante las pruebas funcionales habituales. Esta valoración se está realizando fundamentalmente con pruebas de imagen y con pruebas funcionales como la **oscilometría de impulso** y la **prueba de lavado de nitrógeno**; desarrollaremos brevemente estas últimas.

La **oscilometría de impulso** es una prueba funcional (de preparación similar a la espirometría) en la que se aplican pequeños pulsos de presión al paciente mientras respira a través de una boquilla, produciendo oscilaciones de flujo con una frecuencia variable (lo que nos permite valorar distintas zonas de la vía aérea). Los cambios que se producen como consecuencia de estos pulsos de presión son captados por un manómetro y un neumotacógrafo, lo que permite obtener la impedancia, que es la fuerza neta a vencer para mover el gas dentro y fuera del aparato respiratorio⁽⁷⁾.

La impedancia va a estar condicionada por diversos factores, entre ellos la resistencia de la vía aérea, que a su vez se compone de una resistencia central y una resistencia periférica. La oscilometría de impulso nos permite valorar estos dos aspectos de forma individualizada (según la frecuencia a la que se emitan el impulso), por lo que nos va a proporcionar información sobre el nivel de afectación de la vía aérea pequeña.

En cuanto a las indicaciones de esta prueba, aparte de la valoración de la afectación de la vía fina, es muy útil para pacientes poco colaboradores, por lo que su uso está más extendido en la Pediatría.

La prueba de lavado de nitrógeno mediante respiración única es un procedimiento clásico para la valoración de la vía aérea pequeña. En ella, se realiza un análisis de la concentración espirada de nitrógeno desde la capacidad pulmonar total hasta el volumen residual, mientras el paciente respira oxígeno puro.

Ello nos permite construir unas curvas que relacionan volumen y concentración de nitrógeno, de las que se va extrapolar, entre otras cosas, el volumen al cual se produce el cierre de la vía aérea pequeña y que, por tanto, induce atrapamiento aéreo⁽⁸⁾.

En los pacientes que presenten una mayor afectación de la vía aérea pequeña (por ejemplo en los asmáticos mal controlados), el volumen de cierre será más alto que en controles sanos; de este modo, esta prueba aporta una valoración información sobre el nivel de afectación de la vía aérea pequeña.

Más recientemente se ha desarrollado un método de lavado de nitrógeno por respiración múltiple, del que se van a obtener parámetros que nos pueden aportar información sobre el impacto de fármacos que están especialmente destinados a actuar sobre dicha vía aérea pequeña.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchís J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. Arch Bronconeumol. 1989; 25: 132-42.
2. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Normativa SEPAR: Espirometría. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 388-401.
3. García de Vinuesa Broncano G, García de Vinuesa Calvo G. Exploración función respiratoria: aplicación clínica. En: Soto Campos JG, ed. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 73-88.
4. García-Río F, Gómez-Mendieta MA. Monografías Neumología. Volumen XVIII. Exploración funcional respiratoria. Madrid: Ergon; 2011.
5. Perpiñá M, García-Río F, Álvarez-Gutiérrez FJ, Cisneros C, Compte L, Entrenas LM, et al. Normativa sobre el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica en el asma. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 432-46.
6. Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. Curr Opin Pulm Med. 2015; 21: 55-67.
7. Gochicoa-Rangel L, Cantú-González G, Miguel-Reyes JL, Rodríguez-Moreno L, Torre-Bouscoulet L. Oscilometría de impulso. Recomendaciones y procedimiento. Neumol Cir Tórax. 2014; 73: 138-49.
8. Álvarez-Puebla MJ, García-Río F. Fisiología y fisiopatología de la vía aérea pequeña en el asma. Arch Bronconeumol. 2011; 47 (Supl 2): 10-6.

Inflamometría en Neumología

M. Ferrer Galván, A. Romero Falcón, V. Sánchez López, F.J. Álvarez Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

Como es conocido, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con hiperrespuesta bronquial. Actualmente se considera un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos. A pesar de que el componente inflamatorio y la hiperrespuesta en asma son hechos esenciales para su propia génesis, desarrollo, pronóstico y tratamiento, hasta ahora su estudio se ha limitado básicamente a trabajos de investigación y en el caso de la hiperrespuesta para confirmar o descartar el diagnóstico. Únicamente en los últimos años se están comenzando a utilizar algunos de estos parámetros, no solo para el diagnóstico, sino para el seguimiento, fenotipar las formas graves de la enfermedad y, posiblemente en un futuro cercano, para establecer la indicación de nuevos tratamientos biológicos.

En este capítulo de inflamometría en el asma nos centraremos en aquéllas técnicas y pruebas disponibles en el momento actual y otras que posiblemente sean de uso común en un futuro inmediato. Estas pruebas serán útiles para el diagnóstico, seguimiento y planteamiento de un tratamiento más personalizado en el asma. La inclusión en los próximos años en el "menú" de terapias para el asma de varios fármacos biológicos, aconsejará disponer de estos instrumentos en la práctica habitual, que puedan caracterizar mejor al paciente y servir de guía de indicación y efectividad.

FRACCIÓN EXALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FENO)

El óxido nítrico (NO) es un mediador biológico en humanos y animales. Se produce en el pulmón y se

presenta en el aire exhalado. El NO se sintetiza a partir de la L-arginina mediante la acción de una enzima, la óxido-nítrico-sintetasa (NOS), que tiene dos formas de presentación: constitutiva (NOS-c) e inducible (NOS-i) por lipopolisacáridos o citosinas. El proceso es dependiente de oxígeno y NADPH y origina L-citrulina como subproducto.

El FENO refleja la inflamación bronquial subyacente y, de forma más concreta, la inflamación eosinofílica. Hay estudios que demuestran una significativa correlación entre niveles de FENO y recuento de eosinófilos en diferentes localizaciones (esputo, lavado broncoalveolar, biopsia bronquial y sangre)⁽¹⁾.

El procedimiento de determinación de FENO ha sido estandarizado⁽²⁾. El método más habitual consiste en analizar directamente la muestra en el dispositivo en tiempo real. Para ello el paciente se debe sentar de forma confortable, con la boquilla en posición adecuada y, si es posible, sin pinza nasal (porque al usarla se favorece que el NO nasal se vehiculice por la parte posterior de la nasofaringe). Se debe realizar una inhalación de 2-3 segundos a través de la boca hasta la capacidad total (TLC) y posteriormente exhalar rápidamente con un flujo de 0,05 L/segundo aproximadamente.

Aunque hay estudios que han establecido para el diagnóstico de asma puntos de corte de FENO entre 20-26 ppb⁽³⁻⁵⁾, en la guía ATS⁽⁶⁾ y la reciente guía GEMA 4.0⁽⁷⁾, se ha establecido el punto de corte para el diagnóstico en 50 ppb para los adultos. Hay que tener en cuenta que los valores de FENO pueden verse afectados por otros factores como el hábito tabáquico, la edad, el peso, talla, uso de medicación antiinflamatoria,

TABLA 1. Recomendaciones de la *American Thoracic Society* para el uso clínico de la medición de la fracción de óxido nítrico en aire espirado.

| Recomendaciones | Grado de recomendación | Nivel de evidencia |
|--|------------------------|--------------------|
| Diagnóstico de inflamación de la vía aérea eosinofílica | Fuerte | Moderado |
| Estimación de la probabilidad de respuesta a esteroides en pacientes con síntomas respiratorios crónicos | Fuerte | Bajo |
| Diagnóstico de asma en situaciones que necesitan evidencia objetiva | Débil | Moderado |
| Valores de FENO < 25 ppb (< 20 ppb en niños) predicen ausencia de eosinofilia y respuesta a corticoides | Fuerte | Moderado |
| Valores de FENO > 50 ppb (> 35 ppb en niños) predicen eosinofilia y respuesta a corticoides | Fuerte | Moderado |
| Se recomienda monitorizar el FENO en asmáticos | Fuerte | Bajo |
| En pacientes con valores de FENO persistentemente elevados, descartar persistencia de exposición a alérgeno | Fuerte | Moderado |
| Se considera un aumento significativo del FENO el 20% en pacientes con valores altos (> 50 ppb) y el 10% en pacientes con valores bajos (< 50 ppb) | Débil | Bajo |
| Se considera un descenso significativo del FENO el 20% en pacientes con valores altos (> 50 ppb) y el 10% en pacientes con valores bajos (< 50 ppb) y se interpreta como respuesta al tratamiento. | Débil | Bajo |

Modificado de referencia 9.

flujo espiratorio, tipo de dispositivo usado, técnica de medición, infección respiratoria coexistente en incluso contaminación nasal por rinitis⁽⁸⁾. Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un FEV₁ reducido. Sin embargo, un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas. En los niños el punto de corte se ha establecido en 35 ppb.

La guía de la ATS⁽⁶⁾ establece una serie de recomendaciones sobre las aplicaciones clínicas de la medición del FENO y su utilidad para el diagnóstico y como predictor de control de enfermedad (Tabla 1)⁽⁹⁾.

CONDENSADO DE AIRE EXHALADO

El análisis del condensado de aire exhalado (CAE) es un método no invasivo de estudio de la inflamación que puede ser de utilidad, no solo en el diagnóstico y seguimiento de estas enfermedades, sino también para el estudio de su fisiopatología. El principal componente del CAE es vapor de agua condensado y solo una pequeña fracción corresponde a microgotas con un contenido variable de diferentes moléculas volátiles

y no volátiles. Los equipos utilizados emplean normalmente válvulas bidireccionales, para evitar que el paciente inhale aire frío y evitar que se realice una provocación inespecífica con aire frío. El paciente respira a volumen corriente, con la nariz tapada con pinzas nasales durante 10-15 minutos. El aire exhalado pasa a través de una cámara refrigerada conectada a una vía donde se recoge el aire condensado. Posteriormente se desgasifica con un gas noble (helio o argón) y se procede a la medición de los distintos biomarcadores (normalmente por inmunoabsorción ligado a enzimas, ELISA).

Entre los biomarcadores más frecuentemente detectados se encuentran: el pH, H₂O₂, 8-isoprostano, aldehídos, NOx, leucotrienos, prostaglandinas, citosinas, glutatión, adenosina, endotelina (Tabla 2).

Al igual que el FENO, existen factores a tener cuenta que pueden condicionar el resultado obtenido; composición del aire ambiente, patrón ventilatorio del paciente, edad, sexo, raza, fármacos, contaminación en saliva o el consumo de comidas, bebidas o tabaco antes de realizar la prueba⁽¹⁰⁾.

Las aplicaciones potenciales del análisis de los biomarcadores presentes en el CAE podría ser: el estudio

TABLA 2. Marcadores más frecuentemente detectados en el condensado de aire exhalado.

| Marcador | Utilidad |
|--|---|
| pH | Puede estar disminuido en casos de asma grave refractaria al tratamiento, también en fases de agudización. Puede ser útil para la evaluación de pacientes con asma relacionada con el trabajo aunque no se ha demostrado útil en el control del asma, ni tampoco que el nivel de pH guarde relación con el tipo celular subyacente. |
| H ₂ O ₂ | Niveles elevados en sujetos asmáticos no tratados, en las exacerbaciones y tienen una correlación inversa con el volumen espiratorio forzado en primer segundo (FEV ₁), pico flujo espiratorio máximo y la PC ₂₀ . Pero la aplicabilidad clínica es baja, ya que no existen unos valores de concentración de H ₂ O ₂ estandarizados. |
| 8-isoprostano | Marcador de estrés oxidativo. Está elevado en pacientes con asma respecto a sujetos sanos y aumenta en función de la gravedad del asma. |
| Aldehídos | Los niveles están elevados en pacientes asmáticos en relación a sujetos sanos y disminuye cuando están tratados con corticoides inhalados. |
| NOx: NO ₃ , NO ₂ | Aumentan en pacientes con asma y disminuyen con el uso de corticoides inhalados y con el hábito tabáquico. |
| Leucotrienos | Pacientes asmáticos fumadores tienen niveles más altos que individuos fumadores sin asma. |
| Prostaglandinas | Pacientes asmáticos fumadores tienen niveles más altos que asmáticos no fumadores. |

de fenotipos inflamatorios, estimación de la gravedad de la inflamación de la vía aérea, monitorización del tratamiento, detección temprana de agudizaciones de la enfermedad o la valoración del asma ocupacional. En la actualidad, el CAE es utilizado únicamente en estudios de investigación debido a los problemas de estandarización de la técnica.

ESTUDIO DE MEDIADORES EN PLASMA

Entre los biomarcadores en plasma se encuentran: el número de eosinófilos, niveles de inmunoglobulina E, niveles de proteína catiónica del eosinófilo (ECP), reactantes de fase aguda y otras citocinas inflamatorias.

Eosinófilos en sangre

Son varios los estudios que demuestran una asociación entre eosinofilia y gravedad del asma^(11,12) y una disminución de los mismos tras tratamiento con corticoesteroides. Además, el análisis de eosinófilos en sangre puede ser de utilidad para fenotipar a los pacientes con asma. En el estudio de Ulrik y cols.⁽¹³⁾ se demostró una correlación entre el número de eosinófilos en sangre y la gravedad de la hiperreactividad bronquial. Además, el aumento de eosinófilos en sangre es más frecuente en paciente con patología nasosinusal extensa⁽¹⁴⁾.

También podría tener utilidad como predictor respuesta clínica al tratamiento con el anticuerpo

monoclonal omalizumab. Así, en el estudio de Busse y cols.⁽¹⁵⁾ se establece que una medida de > 300 eosinófilos/ μ l pretratamiento en sangre puede predecir una buena respuesta al tratamiento.

En el futuro, el recuento de eosinófilos en sangre probablemente será un parámetro necesario para establecer la indicación de algunos nuevos tratamientos biológicos.

Proteína catiónica del eosinófilo (ECP)

Ha sido investigada como posible biomarcador de las vías respiratorias. Refleja la inflamación de las vías respiratorias y se relaciona con la gravedad del asma. Además, existen diferencias significativas en función del grado de gravedad clínica y sensibilidad alérgica⁽¹⁶⁾.

Como inconvenientes: No es específica del asma, está presente también en otras enfermedades, como la dermatitis atópica, rinitis, fibrosis quística, neumonía eosinofílica crónica y EPOC. Además, se trata de un marcador limitado a las formas alérgicas del asma.

Inmunoglobulina E

Es producida por los linfocitos B bajo la dirección de 2 citoquinas: la interleukina-4 (IL-4) y la interleukina-13 (IL-13) que están producidas, a su vez, por varios tipos de células, incluyendo las células Th2 (prevalente en la atopia). La mayoría de los pacientes asmáticos tienen niveles de IgE circulantes elevados. La

sensibilización alérgica resulta de la formación de IgE específica en respuesta a alérgenos inhalados como aquellos derivados de los ácaros, epitelio de perro o gato, pólenes, etc. No existe una clara correlación entre nivel de IgE con la gravedad de asma⁽¹⁷⁾ pero sí parece que hay una relación dosis-respuesta entre los niveles de IgE y el riesgo de exacerbaciones futuras⁽¹⁸⁾. Hoy es necesaria su medición para establecer la indicación y dosis del tratamiento con el anticuerpo monoclonal omalizumab en pacientes con asma persistente grave mal controlada a pesar de tratamiento.

Proteína C reactiva

Fue uno de los primeros reactantes de fase aguda y es buen marcador sistémico de inflamación, infección y daño tisular. Se han visto niveles aumentados en pacientes asmáticos mal controlados, con peor función pulmonar, menor FEV₁ y mayor hiperreactividad bronquial⁽¹⁹⁾. Sin embargo, la PCR es inespecífica, ya que puede estar elevada en otras patologías inflamatorias.

Citocinas

La activación de las células T y la alteración de los niveles de citocinas están involucrados en la patogénesis del asma bronquial. Se han encontrado niveles elevados de citosinas como la IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 y la IL-13, siendo consideradas actualmente dianas terapéuticas para las cuales se han desarrollado anticuerpos monoclonales⁽²⁰⁾.

Periostina

La periostina (POSTN), que es una proteína glicosilada extracelular encontrada originalmente en los osteoblastos, pero también expresada en las células mesenquimales de otros órganos y también por los fibroblastos pulmonares. Los estudios de microarrays de la expresión génica han mostrado que la POSTN está aumentada hasta 4 veces más en el epitelio de la vía aérea de los pacientes asmáticos que en los sujetos sanos⁽²¹⁾.

La periostina es un biomarcador que se mide en sangre. Las investigaciones realizadas hasta el momento han demostrado que la expresión de la POSTN predice una buena respuesta clínica al tratamiento con corticosteroides y a los anticuerpos monoclonales^(22,23).

Además, la periostina sérica parece ser un buen predictor de la eosinofilia en tejido y en esputo, incluso

superior a la determinación sanguínea de eosinofilia, la IgE y la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)⁽²⁴⁾.

ESTUDIO DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL. METACOLINA Y MANITOL

Las pruebas de provocación bronquial inespecíficas (PPB) pretenden objetivar la hiperrespuesta bronquial (HRB), entendida con el estrechamiento excesivo de la luz aérea ante estímulos químicos que habitualmente solo provocan una reducción escasa o nula en el calibre de la vía aérea. Este comportamiento anómalo pone en evidencia una de las singularidades significativas del asma, aunque se debe considerar que esta HRB puede detectarse de forma transitoria o permanente acompañando a otras situaciones o, a veces, en individuos aparentemente sanos⁽²⁵⁾.

En la práctica clínica habitual, la indicación fundamental de las PPB es la de establecer o excluir el diagnóstico de asma, sobre todo en los casos en los que ni la clínica ni el test de broncodilatación lo permiten^(25,26).

Además de esta utilidad, puede permitir monitorizar la respuesta terapéutica y el grado de control conseguido⁽²⁷⁾. El estudio se realiza en el laboratorio de exploración funcional utilizando sustancias que causan broncoconstricción al actuar directamente sobre las células implicadas en la génesis de la limitación al flujo aéreo, músculo liso de la vía aérea (MLVA), endotelio vascular, células productoras de moco, etc. Las sustancias manejadas a modo de estímulos inespecíficos directos son la metacolina e histamina y, aunque los resultados entre ambas son comparables siempre que las condiciones de medida lo sean, la más utilizada es la metacolina y es a la que nos referiremos en este capítulo.

La HRB se puede poner de manifiesto por igual con agentes que ocasionan la reducción del calibre de la vía aérea de manera indirecta, estimulando inicialmente células inflamatorias o neuronales que, una vez activadas, generan los mediadores adecuados para provocar la disminución de la luz bronquial. Dentro de estos agentes están los aerosoles iso o hipotónicos, el acetaldehído, el metabisulfito sódico, bradicinina y taquicinina o el propanolol. Estas sustancias referidas son poco manejadas habitualmente. Por el contrario, sí disponemos de otras dos opciones: la adenosina y el manitol. En este capítulo nos referiremos a este segundo agente por su mayor simplicidad y facilidad de uso.

TABLA 3. Comparación entre estímulos directos e indirectos en la prueba de provocación bronquial.

| | Directos | Indirectos |
|----------------------------|--------------|--------------|
| Función músculo liso | ++++ | ++ |
| Calibre de la vía aérea | ++++ | ± |
| Inflamación | ++ | ++++ |
| Dosis necesaria | Baja | Alta |
| Limitación de dosis | No | Sí |
| Sensibilidad/especificidad | Alta/mediana | Baja/alta |
| Diagnóstico | Descartan | No descartan |

En definitiva, los agentes directos (metacolina e histamina) ponen de manifiesto mejor el funcionamiento del MLVA y los indirectos (adenosina y manitol) reflejan con mayor precisión la magnitud de la carga inflamatoria (Tabla 3).

El grado de correlación de ambas pruebas no es perfecto y su información sobre las alteraciones en la vía aérea del paciente asmático son complementarias⁽²⁶⁾.

Ambas pruebas de provocación se caracterizan por la inhalación de concentraciones crecientes y progresivas de un agente farmacológico hasta que llega a producirse una caída de la función pulmonar por encima de un límite establecido. El parámetro de uso común es el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁).

Provocación bronquial con metacolina

La metacolina es un derivado sintético de la acetilcolina, sin acción nicotínica, que actúa sobre los receptores colinérgicos del árbol bronquial. Se presenta como sal cristalina en polvo y se ha aceptado su uso en humanos (Provocholine®, viales de 100 mg). Las diluciones se han de elaborar a medida que se vayan a utilizar, diluciones de metacolina en suero salino isotónico superiores a 0,125 mg/ml, a 4°C mantienen la estabilidad durante tres meses. Para la realización de la prueba cabe utilizar dos métodos de inhalación: los sistemas de generación continua de aerosol y la técnica dosimétrica⁽²⁹⁾.

Los sistemas de generación continua emplean un nebulizador tipo impactador de chorro (jet), dotado de válvula unidireccional y acoplado a una fuente de aire comprimido cuyo flujo se ajusta buscando conseguir un *output* constante de 0,13-0,16 ml/min. La prueba

comienza con la inhalación del diluyente y continúa con la administración de concentraciones crecientes de metacolina (desde 0,03 hasta 16 mg/ml), tras cada inhalación y transcurridos de 30-90 segundos se realiza una espirometría. Si el FEV₁ cae un 20% o más, la PPB finaliza. De lo contrario, se pasa a la concentración siguiente hasta alcanzar ese descenso o completar el resto de las preparaciones. Dado que el procedimiento íntegro consume bastante tiempo, se han propuesto modificaciones que permiten comenzar la PPB con dosis de agente broncoconstrictor superiores a las recomendadas en el protocolo original, de modo que la primera concentración a administrar se decide considerando la presencia de síntomas respiratorios, la medicación habitual, el FEV₁ basal y su caída tras la administración del diluyente (Tabla 4).

En cuanto a la técnica dosimétrica, el aerosol se genera de manera intermitente mediante una válvula solenoide activada eléctricamente y que controla el flujo de aire que pasa a través del nebulizador. Con esta técnica el paciente realiza una inspiración lenta, desde volumen residual hasta capacidad inspiratoria forzada y la maniobra abre la válvula durante un tiempo estipulado, liberando una dosis exacta y conocida de solución, se manejan cinco dosis crecientes de metacolina (de 0,0625 a 16 mg/ml) a dos minutos de inhalación por dosis⁽²⁷⁾.

El resultado se representa mediante una curva de dosis-respuesta, en la que el eje de abscisas refleja la dosis o concentración de agonista inhalado y el de ordenadas muestra la modificación observada de la función pulmonar. El parámetro más clásico que se debe estimar es la PD₂₀, definida como la dosis de metacolina que reduce el FEV₁ en un 20% (PD₂₀ FEV₁) respecto al valor obtenido tras la administración

TABLA 4. Protocolo rápido para la realización de la prueba de provocación bronquial con metacolina.

| Variabes a considerar | Dosis inicial (mg/ml) |
|---|-----------------------|
| FEV₁/FVC > 80% y FEV₁ > 70% y caída del FEV₁ basal tras la inhalación de la solución salina < 10% y síntomas bien controlados con: | |
| • Corticoides inhalados u orales | 0,125 |
| • Broncodilatadores diarios | 0,25 |
| • Broncodilatadores ocasionales | 1 |
| • Ninguna medicación | 2 |
| FEV₁/FVC < 80% o FEV₁ < 70% y caída del FEV₁ basal tras la inhalación de la solución salina < 10% y síntomas bien controlados con: | |
| • Corticoides inhalados u orales | 0,03 |
| • Cualquier otra medicación o ninguna medicación | 0,125 |
| Caída del FEV₁ basal > 10% tras la inhalación de la solución salina o síntomas no controlados | 0,03 ^a |

Modificada de Juniper y cols.⁽²⁴⁾. La omisión de concentraciones posteriores solo se puede realizar si, tras la concentración previa, la caída del FEV₁ es menor del 5% y no han aparecido síntomas. ^aNo omitir ninguna concentración.

del disolvente. Los valores de PD₂₀ son únicamente calculables cuando se utiliza dosímetro; en los sistemas de generación continua, al desconocer con exactitud la dosis recibida, se emplea la concentración de agonista previa (C₁) y la que induce la caída del FEV₁ ≥ 20% (C₂) y el PC₂₀ será el índice resultante. Se aceptan que valores de PD₂₀ FEV₁ o PC₂₀ FEV₁ < 1 mg/ml expresan una HRB moderada-intensa; entre 1-4 mg/ml, HRB ligera; de 4 a 16 mg/ml, HRB dudosa y cifras superiores a 16 mg/ml son indicativas de una PPB negativa.

Prueba de provocación con manitol

El manitol es un azúcar perteneciente al grupo de los polialcoholes, de propiedades osmóticas, con uso terapéutico para aliviar la hipertensión intracraneal y como sustituto del plasma sanguíneo o por su acción diurética. Cuando se utiliza por vía inhalada, produce un aumento de la osmolaridad del tracto respiratorio y la liberación de mediadores broncoconstrictores. En nuestro país, está comercializado en forma de cápsulas con dosis prefijadas de polvo seco que se acompañan de un dispositivo de inhalación (Osmohale®). Está compuesto de 19 cápsulas (una sin producto activo, 3 de 5, 10 y 20 mg, respectivamente, y 15 de 40 mg). La prueba comienza con la inhalación de la cápsula de 0 mg, desde el dispositivo de polvo seco suministrado por el kit, tras retener la respiración durante 5 segundos, se exhala por la boca y, pasados 60 segundos, se realiza la espirometría. Todo este mismo proceso se

repite con las dosis siguientes de 5, 10, 20 y 40 mg; las dosis de 80 y 160 mg se administran mediante múltiplos de cápsulas de 40 mg. La prueba finaliza cuando el paciente muestre una respuesta positiva o haya recibido una cantidad acumulada total de manitol de 635 mg. Se considera una respuesta positiva cuando el paciente experimenta una disminución del 15% en el FEV₁ con respecto al valor basal (dosis de 0 mg; PD₁₅ FEV₁) o un descenso incremental del 10% en el FEV₁ entre las dosis.

La PPB con manitol se presenta como una herramienta de gran interés a la hora de evaluar la efectividad del tratamiento antiasmático y establecer el grado de control alcanzado e, incluso, monitorizar la evolución del asma ocupacional⁽⁵⁰⁾. Paralelamente, la técnica facilita la colección de secreciones bronquiales (que aumentan tras su realización), lo cual proporciona, si se quiere, una fuente adicional de análisis de la inflamación bronquial en un momento determinado.

Por último, y no menos importante, el test de manitol inhalado constituye una alternativa a considerar para el diagnóstico del asma de esfuerzo, con una eficacia similar a la obtenida con la hiperventilación eucápnica. Exige menos equipamiento que la prueba de provocación por ejercicio y puede aportar resultados razonablemente superponibles. En este sentido, el Comité Olímpico Internacional ha aprobado su uso para el estudio de la HB en atletas de élite y para justificar el empleo de agonistas β₂-adrenérgicos antes de una competición deportiva⁽⁵¹⁾.

Como inconveniente, la PPB con manitol puede presentar una peor tolerancia en su realización que la metacolina, independientemente del resultado de la prueba⁽³²⁾.

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL POR EL EJERCICIO (PPBE)

En un alto porcentaje, los pacientes asmáticos refieren episodios de broncoespasmo con el ejercicio y, en ciertos casos, la clínica de la enfermedad se manifiesta exclusivamente con la actividad física.

Las principales indicaciones de la PPBE son: a) confirmar el diagnóstico de asma inducida por el ejercicio (AIE), especialmente en sujetos con espirometría normal y prueba de broncodilatación negativa con alta sospecha clínica, por su mayor sensibilidad que la hiperventilación isocápnica con aire frío; b) estratificar la gravedad del asma; c) prevención en profesiones y deportistas en los que un BIE puede poner en riesgo la vida propia o ajena; d) control de la terapia antiinflamatoria, y e) estudios epidemiológicos⁽³³⁾.

Las modalidades de ejercicio más utilizadas son el tapiz rodante y el cicloergómetro.

- **Tapiz rodante:** en esta prueba, la velocidad y la inclinación del tapiz se adapta en cada paciente con el fin de obtener un ejercicio mantenido durante 4-6 minutos sobre un total de 6 a 8 minutos de duración del esfuerzo. Durante los 2-3 primeros minutos se va incrementando la velocidad hasta alcanzar el 80-90% de la frecuencia cardíaca máxima predicha ($220 - \text{edad en años}$); la ventilación tendrá lugar al 40-60% de la máxima ventilación voluntaria teórica: $FEV_1(L) \times 35^{(34)}$.
- **Cicloergómetro:** los cálculos de trabajo y la ventilación se llevarán a cabo aplicando distintas ecuaciones que toman en consideración el trabajo realizado frente al consumo de oxígeno y el consumo de oxígeno respecto a la ventilación. El 60% del trabajo estimado deberá lograrse en el primer minuto, el 75% en el segundo, el 90% en el tercero y el 100% en el cuarto.

Se debe realizar una espirometría de referencia inmediatamente antes del ejercicio y repetirla a los 5, 10, 15, 20 y 30 min de su finalización. Si el FEV_1 ha retornado a su valor basal ($\pm 5\%$) a los 20 min, se puede evitar la espirometría de los 30 min post-ejercicio. En cada etapa del registro se obtendrán 2 maniobras reproducibles para la variable de medida

(diferencia $FEV_1 < 0,15 L$) y se elegirá la que tenga el mayor FEV_1 . Las maniobras espirométricas deben cumplir los criterios de aceptabilidad para el inicio de la maniobra, aunque no es preciso prolongar el tiempo espiratorio más allá de los 2-3 primeros segundos.

ESTUDIO DE INFLAMACIÓN A TRAVÉS DE FIBROBRONCOSCOPIA

La introducción de la fibrobroncoscopia en el análisis de las muestras de lavado alveolar y sobre las biopsias bronquiales ha permitido analizar las bases histológicas de la enfermedad⁽⁹⁾, aunque no es empleada habitualmente en la práctica clínica para el estudio y control de la inflamación en el asma.

- **Lavado broncoalveolar:** consiste en la administración de 100-400 ml de suero salino isotónico y estéril en alícuota de 20 a 60 ml, dejando el broncoscopio encajado en un segmento pulmonar. La cantidad de fluido recuperado varía desde un 50% en pacientes con asma moderada a grave hasta el 80-90% en el asma leve. Permite observar el aumento de celularidad a expensas de eosinófilos activados, correlacionándolo con el nivel de HRB. En los casos de asma grave, puede hallarse un predominio de neutrófilos y un incremento de mediadores de la cascada inflamatoria. También se ha utilizado el LBA para evaluar el efecto del tratamiento farmacológico y para estudiar la pequeña vía aérea. El espectro celular obtenido mediante LBA se correlaciona con los hallados en el esputo inducido.
- **Prueba de provocación segmentaria mediante broncoscopia:** consiste en la exposición a alérgenos para estudiar los mecanismos de desarrollo de inflamación de la vía respiratoria mediante una instilación directa sobre una localización determinada de la vía respiratoria, de modo similar al LBA, permite además utilizar una mayor dosis de alérgeno para inducir una mayor inflamación local con menos efectos secundarios. El problema de esta técnica es la variabilidad inter e intrasegmentaria en la respuesta inflamatoria. Diferentes estudios demuestran un aumento de leucotrieno C_4 tras su realización, hoy en día su uso está limitado a la investigación. Su principal riesgo es el broncoespasmo, además de los que conlleva el LBA.
- **Biopsia bronquial:** consiste en la obtención de un máximo de seis biopsias con una profundidad

subepitelial de al menos 0,3 a 0,5 mm y tomadas de las bifurcaciones de bronquios segmentarios o subsegmentarios. Permite cuantificar las células inflamatorias mediante técnica de inmunohistoquímica y para el estudio de las citoquinas. Las muestras deben ser rápidamente procesadas y congeladas para permitir la hibridación *in situ* y el análisis mediante proteína C de la expresión del ARN mensajero de citocinas o moléculas de adhesión⁽³⁵⁾.

- **Cepillado bronquial:** consiste en la extracción de células epiteliales de la mucosa bronquial con la finalidad de realizar estudios de células *in vitro*. Para su realización se debe evitar el uso de anestésicos tópicos. La seguridad en pacientes asmáticos es buena, aunque el principal riesgo es el sangrado⁽³⁶⁾.

En un futuro, paralelo al desarrollo de las nuevas tecnologías en broncoscopia, se abrirán nuevas vías de estudio de la inflamación en la patología asmática. A modo de ejemplo, con la utilización de ultrasonidos mediante EBUS lineal o tomografía de coherencia óptica se podrá evaluar el grosor y la estructura de la pared bronquial en pacientes con asma, así como la respuesta a los diferentes tratamientos.

ESTUDIO DE MUESTRAS DE ESPUTO INDUCIDO

Definición

La inducción de esputo consiste en la inhalación por parte del paciente de suero salino hipertónico para conseguir una muestra de secreción de procedencia bronquial que no es posible obtener de forma espontánea^(37,38). El esputo se compone fundamentalmente de mucosa en el que se encuentran inmersas células del sistema inmunitario, productos intracelulares y extracelulares. Su análisis ha permitido progresar en el conocimiento de los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo del asma y en la relación entre inflamación e hiperrespuesta bronquial⁽³⁹⁾. Permite el recuento diferencial de células inflamatorias, identificación de agentes infecciosos así como la cuantificación de mediadores inflamatorios y múltiples biomarcadores. Por ello se considera una herramienta valiosa en gran parte de los pacientes con enfermedades respiratorias.

En 1980, Hargreave y sus colaboradores fueron pioneros en la utilización del recuento de los eosinó-

filos en la muestra de esputo como posible medida indirecta de la inflamación de la vía aérea en pacientes asmáticos⁽⁴⁰⁾. La *European Respiratory Society* ha elaborado un documento con recomendaciones para la estandarización de la inducción, colección, procesamiento y análisis del esputo inducido⁽⁴¹⁾.

Inducción del esputo

Se trata de una técnica reproducible, no invasiva y generalmente bien tolerada por el paciente. Este debe inhalar en un nebulizador ultrasónico soluciones salinas hipertónicas a diferentes concentraciones. Las concentraciones de suero salino inhalado más empleadas son 3%, 4% y 5% durante 7 minutos cada una. Dado que la solución salina hipertónica puede ser un potente broncoconstrictor, al paciente se le debe realizar una espirometría con inhalación de un agonista β_2 adrenérgico antes de empezar la prueba. También se deben realizar espirometrías de control entre cada inhalación de suero salino y una espirometría al final. Tras la última inhalación se debe intentar que, mediante maniobras de tos progresiva y profunda, el paciente expectore. Es importante insistirle en que debe esforzarse en que la muestra proceda de vías aéreas bajas para poder obtener una muestra de esputo válida.

Aspectos a tener en cuenta para el éxito de la prueba

- Estudios previos han observado una mayor tasa de éxito en la inducción cuando se utilizan nebulizadores ultrasónicos con un flujo de alrededor de 1 ml/min^(37,42) y con un tamaño de partícula nebulizada aproximadamente de 3 μ ⁽¹⁾.
- Para minimizar la contaminación de la muestra con goteo postnasal el paciente debe sonarse la nariz tras las inhalaciones de suero salino.
- Realizar la prueba a primera hora de la mañana y en ayunas facilita la obtención de muestra.
- Una buena interacción entre el paciente y el personal encargado de realizar la inducción es fundamental para el éxito de la misma.

Procesamiento

Lo más correcto es empezar a procesar la muestra en cuanto sea obtenida o en las 2 horas siguientes a su obtención si se almacena en refrigeración. En la figura 1 se resume uno de los protocolos de procesamiento

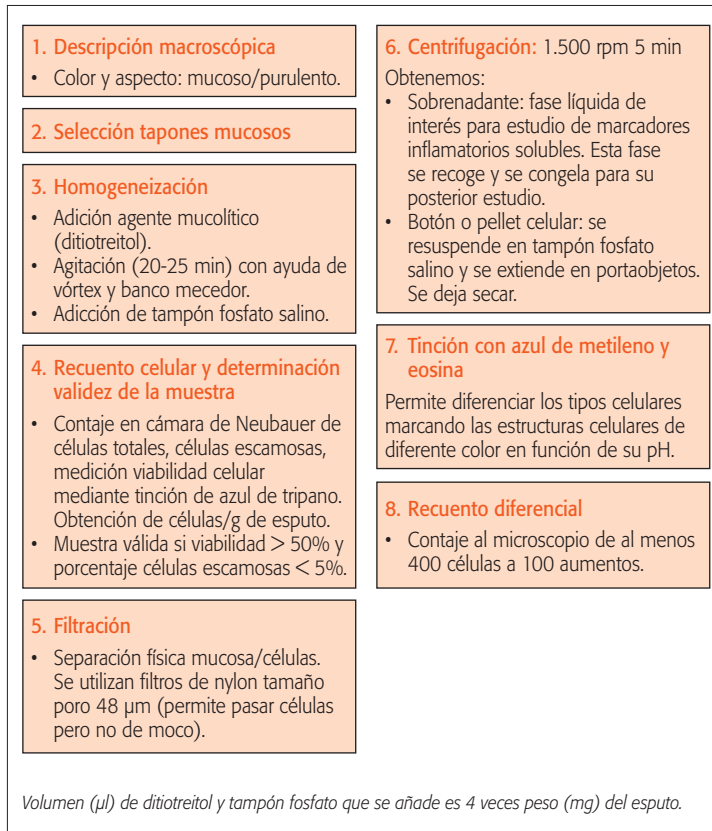


Figura 1. Protocolo procesamiento del esputo inducido⁽⁹⁾.

de esputo comúnmente empleados. Un aspecto clave dentro de este procesamiento es la correcta disgregación del esputo durante tratamiento con el agente mucolítico⁽⁴³⁾.

Criterios de identificación celular

- **Eosinófilos:** células de 9 a 14 μm de diámetro. Se caracterizan por un núcleo violáceo redondeado que frecuentemente presenta una estrangulación muy acentuada en la zona central, dando lugar a dos lóbulos muy separados entre sí (núcleo con aspecto de ojos de mosca). Citoplasma con gránulos anaranjados refringentes (Fig. 2).
- **Neutrófilos:** de similar tamaño al eosinófilo. Su núcleo puede presentar entre 2 y 5 lóbulos. Su citoplasma es grisáceo y con presencia no abundante de gránulos (Fig. 2).
- **Linfocitos:** células de 5- 8 μm . Núcleo redondo que ocupa la mayor parte de la superficie celular (Fig. 2).
- **Macrófagos:** células de 15-30 μm de diámetro. Núcleo redondo y citoplasma azul y vacuolado. Morfológicamente es similar al aspecto de un huevo frito (Fig. 2). En la tinción con aceite rojo utilizada para la identificación de macrófagos cargados de lípidos (lipófagos), las vacuolas lipídicas se observan de color rojizo.
- **Células epiteliales bronquiales:** son células alargadas. Hay dos tipos: ciliadas y caliciformes. Las ciliadas tienen un citoplasma azulado, núcleo en la zona basal y cilios en la zona apical (Fig. 2). Las caliciformes son menos abundantes en el esputo y presentan forma de cáliz con citoplasma laxo y grisáceo.
- **Células epiteliales orofaríngeas:** células grandes con núcleo pequeño redondeado y en el centro de la célula. Citoplasma grande no vacuolado y azulado. Suelen aparecer varias juntas, formando una estructura similar a los paneles de abeja (Fig. 2).

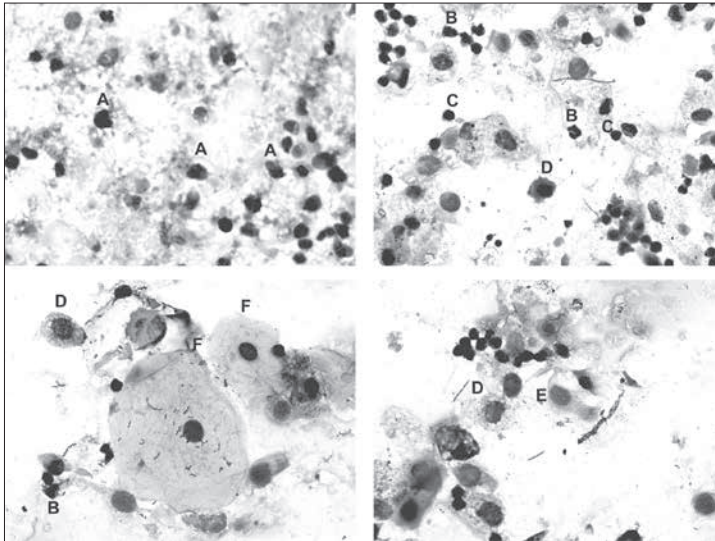


Figura 2. Identificación de los diferentes tipos celulares en el recuento diferencial del esputo. Imágenes recogidas al microscopio con objetivo 100X. A: eosinófilos, B: neutrófilos, C: linfocitos, D: monocito/macrófago, E: célula epitelial bronquial ciliada, F: células escamosas.

TABLA 5. Fenotipos inflamatorios del esputo inducido en el asma.

| | Eosinófilos \leq 2% | Eosinófilos $>$ 2% |
|------------------------|---|---|
| Neutrófilos \leq 61% | Fenotipo paucigranulocítico <ul style="list-style-type: none"> • Asma buen control • Asma no inflamatoria • Asma intermitente | Fenotipo eosinofílico <ul style="list-style-type: none"> • Asma alérgica • Incumplimiento tratamiento • Atopia |
| Neutrófilos $>$ 61% | Fenotipo neutrofilico <ul style="list-style-type: none"> • Infección • Tabaquismo • Obesidad • Polución • Exposición laboral | Fenotipo mixto <ul style="list-style-type: none"> • Asma aguda • Asma refractaria |

Modificado de^(44,45)

- **Basófilos:** tamaño similar al del eosinófilo. El núcleo suele ser ovalado o bilobulado y citoplasma con abundantes gránulos azules oscuros.

Fenotipos inflamatorios

El recuento diferencial del esputo inducido ha permitido identificar 4 fenotipos inflamatorios; eosinofílico, neutrofilico, mixto y paucigranulocítico. Los valores de referencia considerados para definir cada fenotipo varían entre los diferentes estudios realizados, sobre todo a la hora de definir el punto de corte de la eosinofilia^(44,45). En la tabla 5 se resumen los patrones inflamatorios del esputo inducido en el asma con los valores de referencia comúnmente empleados^(43,46).

Como es conocido en la reciente guía GEMA 4.0, el estudio de la celularidad en esputo inducido puede ser útil para fenotipar el asma grave, pudiendo tener repercusiones en el tratamiento a proponer⁽⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berry MA, Shaw DE, Green RH, et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic count \geq 3% in a cohort of unselected patients with asthma. Clin Exp Allergy. 2005; 35: 1175-9.
2. ATS/ERS2005. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 912-30.

3. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 231-7.
4. Arora R, Thornblade CE, Dauby PA, Flanagan JW, Bush AC, Hagan LL. Exhaled nitric oxide levels in military recruits with new onset asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27: 493-8.
5. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 473-8.
6. Dweik RA, Boogs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 602-15.
7. Guía española para el manejo del asma GEMA 4.0 Disponible en: <http://www.gemasma.com>.
8. Dressel H, de la Motte D, Reichert J, Ochmann U, Petru R, Angerer P, et al. Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respir Med.* 2008; 102: 962-9.
9. Pérez de Llano L. Óxido nítrico en aire espirado. En: Plaza Moral V, ed. *Inflamometría en asma, EPOC y rinitis*. Barcelona: Víguera editores; 2012. p. 119-43.
10. Horváth I, Hunt J, Barnes PF. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J.* 2005; 26: 523-48.
11. Fahy JV. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6: 256-9.
12. Bousquet J, Chané P, Vignola AM, Lacoste J-Y, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150(Suppl): S33-8.
13. Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25: 820-7.
14. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *JAMA.* 1994; 271: 363-7.
15. Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 485.
16. Álvarez Gutiérrez FJ, Rodríguez Portal JA, Valenzuela Mateos F, Capote Gil F, Sánchez Gil R, Castillo Gómez. Mediadores de la inflamación (proteína catiónica del eosinófilo, ECP) en población normal y pacientes con asma bronquial o rinitis alérgica. *Arch Bronconeumol.* 1995; 31: 280-6.
17. Irani AM. The relationship between a specific IgE level and asthma outcomes: Results from the 2005-2006 national health and nutrition examination survey. *Pediatrics.* 2014; 134(supl 3): S168.
18. Bahceciler NN, Arkan C, Akkoc T, Barlan IB. Predictors for the severity of bronchial hyperreactivity in childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1150-3.
19. Zietkowski Z, Tomasiak-Lozowska MM, Skiepkó R, Mrocko B, Szmitkowski M, Bodzenta-Lukaszyk A. High-sensitivity C-reactive protein in the exhaled breath condensate and serum in stable and unstable asthma. *Respir Med.* 2009; 103: 379-85.
20. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet.* 2015; 386: 1086-96.
21. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 15858-63.
22. Hanaia NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 804-11.
23. Corren J, Lemanske RF, Hanaia NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *New Eng J Med.* 2011; 365: 1088-98.
24. Jia G, Erickson RW, Choy DF, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 647-54.
25. Perpiñá Tordera M, García Río F, Álvarez Gutiérrez FJ, Cisneros Serrano C, Compte Torrero L, Entrenas Costa LM, et al. Normativa sobre el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica en el asma. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49: 432-46.
26. Perpiñá Tordera M. Hiperrespuesta bronquial inespecífica. En: Plaza Moral V, ed. *Inflamometría en asma, EPOC y rinitis*. Barcelona: Víguera editores; 2012. p. 87-92.
27. Pellicer Ciscar C, Sánchis Aldas J. Prueba de provocación farmacológica bronquial. En: Perpiñá Tordera M, ed. *Hiperreactividad bronquial inespecífica*. Barcelona: Doyma; 1994. p. 99-115.
28. Parra-Pérez M, Romero-Falcón A, Álvarez-Gutiérrez FJ, Medina Gallardo JF, Ferrer Galván M. Comparative study of bronchial provocation test using methacholine or mannitol in bronchial asthma. *ERS Amsterdam International Congress, 26-30 september, 2015.*
29. Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Histamine and methacholine inhalation tests: tidal breathing method; laboratory procedure and standardisation, 2nd ed. *AB Draco*; 1994.
30. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 16: 309-29.
31. Parkerson J, Ledford D. Mannitol as an indirect bronchoprovocation test for the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106: 91-96.
32. Romero Falcón A, Medina Gallardo JF, Ferrer Galván M, Pérez-Morilla P, Pérez Navarro P, Álvarez Gutiérrez FJ.

- Estudio comparativo de los efectos secundarios de las pruebas de provocación bronquial para el diagnóstico de asma bronquial. *Rev Esp Patol Torac*. 2015; 27: 161-7.
33. Randolph C. Diagnostic exercise challenge testing. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11: 482-90.
 34. Torrego Fernández A. *Rev Espacioasma*. 2015; 8: 37-41.
 35. Moore WC, Evans MD, Bleecker ER, et al.; for the National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Safety of investigative bronchoscopy in the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 328-36.
 36. Good JT, et al. Refractory asthma: importance of bronchoscopy to identify phenotypes and direct therapy. *Chest*. 2012; 141: 599-606.
 37. Torrejón Lázaro M. Inducción y obtención del esputo. En: Plaza Moral V, ed. *Manual del esputo inducido*. Madrid: GlaxoSmithKline; 2014. p. 23-30.
 38. Mateus Eder F. Procesamiento de la muestra y recuento celular convencional. En: Plaza Moral V, ed. *Manual del esputo inducido*. Madrid: GlaxoSmithKline; 2014. p. 31-41.
 39. Prieto L. Induced sputum as a method for the study of bronchial inflammation. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 323-4.
 40. Gibson PG, Girgis-Gabardo A, Morris MM, Mattoli S, Kay JM, Dolovich J, et al. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax*. 1989; 44: 693-9.
 41. Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *European Respir J Suppl*. 2002; 37: 1s-2s.
 42. Hunter CJ, Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. The safety and success rate of sputum induction using a low output ultrasonic nebuliser. *Respir Med*. 1999; 93: 345-8.
 43. Ramos Barbón D. Esputo inducido. En: Plaza Moral V, ed. *Inflamometría en asma EPOC y rinitis*. Barcelona: Víguera editores; 2012. p.143-164.
 44. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, et al. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000; 162(3 Pt 1): 1172-4.
 45. Thomas RA, Green RH, Brightling CE, Birring SS, Parker D, Wardlaw AJ, et al. The influence of age on induced sputum differential cell counts in normal subjects. *Chest*. 2004; 126: 1811-4.
 46. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007; 119: 1043-52; quiz 53-4.

El diagnóstico molecular o por componentes. Aplicaciones en pacientes respiratorios

J.F. Rodríguez Gutiérrez, M.C. Millán González, F. Reyes Atienza

INTRODUCCIÓN

El análisis de la IgE total y específica para el estudio de alergia se ha realizado de manera rutinaria en los laboratorios de análisis clínicos desde hace más de tres décadas. El primer ensayo para cuantificar los niveles de IgE específica apareció durante los años 60, y permitió contar desde ese momento con una molécula biomarcador específica y apta para la identificación inequívoca de alergopatías desencadenadas por alérgenos (generalmente proteínas)⁽¹⁾. Desde entonces y hasta el día de hoy, el ensayo ha ido experimentando una serie de mejoras que han permitido aumentar la especificidad, sensibilidad y la reproducibilidad analítica. Dentro de estos avances técnicos, uno de los más relevantes ha sido la automatización y estandarización del ensayo, gracias al empleo de métodos de calibración referidos a un estándar internacional de referencia para la IgE total, lo que nos ayuda a obtener resultados cuantitativos. Todo esto nos permite identificar los niveles de IgE específica del paciente, incluso aquellos con valores muy bajos, casi indetectables.

El estudio de la IgE específica es una prueba sencilla y fácil de realizar. Utilizable con independencia del tratamiento farmacológico y del estado cutáneo del paciente (por ejemplo, en pacientes con dermatitis atópica). Además, es independiente de la edad y puede realizarse a mujeres embarazadas.

Hoy en día, se considera una herramienta objetiva y diagnóstica que nos va a proporcionar información sobre qué fuentes alergénicas debe evitar el paciente,

así como poder evaluar el seguimiento de la sensibilización a determinados alérgenos. Además, es una prueba predictiva del desarrollo de la enfermedad, indicando aquellos pacientes que tienen un riesgo incrementado de presentar clínica alérgica.

Identificar los alérgenos más evidentes responsables de la clínica no siempre es suficiente. El objetivo es descubrir todos los alérgenos que contribuyen a los síntomas, para poder aconsejar con seguridad la evitación de las fuentes alergénicas, y así hacer que el paciente permanezca por debajo de los síntomas. En nuestra población, más del 80% de los pacientes son polisensibilizados. Pero, ¿por dónde empezamos?, ¿qué alérgenos debemos testar? Algunos alérgenos son causa más común de alergia que otros (por ejemplo, en nuestra población, ácaros, gramíneas y olivo). Se deben tener en cuenta otros parámetros adicionales, como son la edad, la geografía, el ambiente de hogar (con posible presencia de animales de compañía) y los síntomas descritos, ya que no debemos incluir en el estudio los mismos alérgenos si el paciente presenta un eccema que si presentara exclusivamente rinitis alérgica. Además, debemos considerar otras sustancias a las que el paciente puede estar expuesto, por ejemplo, en su puesto de trabajo. Para testar todos estos posibles alérgenos, los laboratorios de análisis cuentan con técnicas de ELISA, quimioluminiscencia y fluorescencia. Se ha demostrado que las analíticas en sangre periférica para detectar IgE específica frente a alérgenos, siempre como complemento de la historia

TABLA 1. Principales proteínas alergénicas asociadas a diferentes niveles de riesgo.

| Familia proteica | Características | Ejemplos | Riesgo de reacción sistémica |
|---|--|--------------------------------|------------------------------|
| Profilina | <ul style="list-style-type: none"> • Inestable frente al calor y la digestión. • Bajo riesgo de reacciones. • Amplia reactividad cruzada con polen y alimentos vegetales. | Phl p 12 Bet v 2 Pru p 4 | – |
| PR-10 | <ul style="list-style-type: none"> • Inestable frente al calor y la digestión. • Reacciones locales. • Reactividad cruzada con polen de abedul. | Ara h 8 | + |
| Proteínas transportadoras de lípidos (LTP) | <ul style="list-style-type: none"> • Estable frente al calor y la digestión. • Asociada a reacciones locales y sistémicas. • Reactividad cruzada con frutas con hueso. | Ara h 9 | ++ |
| Proteínas de almacenamiento | <ul style="list-style-type: none"> • Estable frente al calor y la digestión. • Asociada a reacciones sistémicas. • Indican sensibilización primaria. | Ara h 2 | +++ |

clínica y la exploración física, permiten diagnosticar si los síntomas son realmente causados por la alergia o no.

En paralelo al desarrollo de los nuevos métodos para la detección de la IgE específica, se ha producido una revolución en el campo de los extractos alergénicos. Al principio se utilizaban extractos naturales crudos y no estandarizados y, con el tiempo, se ha mejorado el valor diagnóstico de las determinaciones con la utilización de extractos estandarizados con un contenido más preciso de componentes alergénicos. El siguiente paso fue la utilización de proteínas purificadas obtenidas de fuentes naturales. La difusión de técnicas de DNA recombinante a partir de finales de los años 80 permitió caracterizar y clonar alérgenos con el fin de descubrir los determinantes más significativos de diversas enfermedades alérgicas. Este avance en el estudio de antígenos recombinantes ha dado lugar al desarrollo de un nuevo concepto de diagnóstico en alergia, englobado en lo que se denomina diagnóstico basado en componentes moleculares o diagnóstico molecular (DM)⁽²⁾. Este análisis permite la identificación de posibles moléculas responsables de la enfermedad y, por lo tanto, mejora el tratamiento potencial de las alergopatías.

En los últimos años, el diagnóstico molecular se está haciendo un hueco en los servicios de alergia. Numerosos estudios sugieren que el DM mejora el tratamiento de los pacientes alérgicos, una tendencia que se puede apreciar principalmente entre las alergias alimentarias. El conocimiento de estos nuevos com-

ponentes moleculares a los que el paciente está sensibilizado nos puede ayudar en la consulta a distinguir entre el riesgo de reacciones locales o sistémicas, así como conocer la persistencia de los síntomas clínicos.

Al mismo tiempo, el diagnóstico molecular puede resultar de gran interés en la elección de los pacientes y de los alérgenos más indicados para una inmunoterapia específica (ITE) en las alergias respiratorias y por venenos de himenópteros.

PROPIEDADES DE LOS COMPONENTES ALERGÉNICOS

Las moléculas alergénicas se clasifican en diferentes familias de proteínas de acuerdo con su estructura y función biológica. Dentro de estas familias, los componentes moleculares comparten propiedades, como la estabilidad-inestabilidad frente al calor y la digestión, la reactividad cruzada o el riesgo de reacciones alérgicas. La tabla 1 presenta las principales familias proteicas y sus características patogénicas^(3,4).

Actualmente, se han identificado gran cantidad de componentes moleculares de distintas fuentes alergénicas, y la lista va aumentando paralelamente al avance científico y al mejor conocimiento de la fisiopatología alérgica. Estos componentes alergénicos podemos clasificarlos en dos grupos: los especie específicos o de sensibilización primaria y los de reactividad cruzada. Una fuente de alérgenos puede contener uno o más componentes alergénicos, siendo estos tanto componentes alergénicos específicos como de reactividad cruzada.

Los componentes alérgicos especie específicos son más o menos exclusivos de su fuente y solo se encuentran en un número limitado de especies muy cercanas. La sensibilización a alguno de ellos indica una sensibilización genuina, lo cual significa que la fuente de alérgenos correspondiente es la causa principal de los síntomas clínicos. El valor de identificar correctamente los componentes alérgicos específicos es distinguir el sensibilizador principal que induce reacciones limitadas solo ante esa fuente específica.

Por otro lado, muchas moléculas de diferentes fuentes alérgicas comparten epitopos comunes (sitios de unión de anticuerpo), ya que pueden poseer estructura similar al estar presentes generalmente en especies filogenéticamente relacionadas. Así, el mismo anticuerpo IgE puede unirse a una estructura proteica igual o similar en una o varias especies diferentes a ellas y desencadenar una respuesta inmunitaria contra alérgenos de distintas fuentes. Es lo que denominamos reactividad cruzada. Un ejemplo de estos componentes alérgicos con reactividad cruzada que presentan una distribución más amplia y pueden ser compartidos por una gran variedad de fuentes, se da en los pacientes alérgicos al polen del abedul. Pueden presentar anticuerpos IgE específicos para el componente Bet v 1, con estructura similar a la de las proteínas relacionadas de muchos alimentos como, por ejemplo, la soja o el cacahuete. Esta reactividad cruzada entre estructuras moleculares relacionadas podría explicar diversos síndromes clínicos, como el síndrome de alergia oral (SAO), el síndrome látex-fruta y el síndrome apio-arte-misa-zanahorias-especias, así como la reactividad cruzada bien conocida entre las frutas de la familia *Rosaceae* o entre los frutos secos.

Identificar si la sensibilización es genuina en su naturaleza (primaria o especie específica) o si se debe a reactividad cruzada con proteínas que presenten epitopos similares, podría ayudarnos a evaluar el riesgo de reacción ante la exposición a diferentes fuentes alérgicas⁽⁵⁾.

Otro aspecto importante que resulta difícil de dilucidar con pruebas convencionales es la estabilidad del alérgeno. Los alérgenos resistentes al calor o a la digestión son más propensos a causar reacciones clínicas graves, mientras que las moléculas termolábiles o sensibles a la digestión suelen causar reacciones locales más leves o bien resultan tolerados.

PRINCIPALES COMPONENTES ALÉRGICOS

Aunque, en teoría, disponemos de gran número de alérgenos purificados o recombinantes, no todos resultan de interés en la alergia. En la tabla 2 enumeramos algunos de ellos, presentando su fuente alérgica y la implicación del componente molecular en nuestra práctica clínica.

CONCLUSIONES

Podemos considerar que la aplicación de técnicas de Biología Molecular en pacientes alérgicos ha proporcionado un avance importante en el estudio de la alergia, tanto en la evaluación del riesgo clínico como en la identificación de pacientes adecuados para la inmunoterapia específica. Además, tenemos la posibilidad de detectar alérgenos causantes de reacciones cruzadas. Partiendo desde la premisa de que las pruebas *in vitro* siempre deben evaluarse junto al historial clínico, ya que la sensibilización alérgica no implica necesariamente respuesta clínica, en la práctica podemos valernos de los componentes moleculares para multitud de aspectos cruciales en nuestra práctica clínica del paciente alérgico: 1) ver el seguimiento del desarrollo de la enfermedad; 2) reflejar el efecto/cumplimiento de la evitación/reducción de alérgenos específicos mediante el asesoramiento sobre la reducción en la exposición a los alérgenos diana; 3) optimizar estrategias terapéuticas, como la selección de alérgenos adecuados para la inmunoterapia específica (ITE) o la necesidad de realizar pruebas de provocación alimentaria. Puede ser un apoyo para la toma de decisiones clínicas apropiadas y a tiempo, ofreciendo la posibilidad de individualizar las acciones que se deben tomar⁽⁹⁾; 4) evaluar el desarrollo de tolerancia⁽¹⁰⁾, dirigido a determinar si podemos usar la información de los componentes moleculares como indicios de desarrollo de tolerancia o si la alergia, por el contrario, será persistente (por ejemplo, en los casos de los diferentes componentes de la leche de vaca y el huevo)⁽¹¹⁾.

La posibilidad de determinar anticuerpos frente a IgE específicos frente a múltiples alérgenos recombinantes de manera simultánea ha supuesto un reto para los profesionales sanitarios involucrados en el cuidado de los pacientes alérgicos: para interpretar adecuadamente los resultados, los médicos deben conocer las bases de los componentes, sus implicaciones clínicas y siempre deben tener en cuenta que la sensibilización no implica necesariamente una alergia clínica⁽¹²⁾.

TABLA 2. Componentes moleculares (CM) de las fuentes alérgicas más comunes.

| Fuente alérgica | CM | Implicación pronóstica |
|------------------------------------|-------------------------------|--|
| Alimentos de origen vegetal | | |
| Cacahuete | Ara h 2 Ara h 6 | Proteínas de almacenamiento del cacahuete. Es un marcador de sensibilización genuina al cacahuete. Son estables al calor y la digestión y, por lo tanto, pueden dar reacciones graves frente a alimentos cocinados o tostados. |
| | Ara h 8 | La alergia al cacahuete puede estar mediada por la reactividad cruzada con la proteína homóloga Bet v 1. Es una PR10, proteína termolábil que se puede tolerar al ser cocinada. |
| | Ara h 9 | La sensibilización puede deberse a sensibilización primaria al melocotón u otras frutas que contenga LTP. Puede ocasionar reacciones sistémicas y más graves en combinación con el SAO. |
| Soja | Gly m 4 | PR10 asociada a reacciones leves. También pueden aparecer reacciones sistémicas o SAO graves por exposición a la soja en pacientes alérgicos mediante reacción cruzada con el abedul. |
| | Gly m 5 Gly m 6 | Proteínas de almacenamiento que indican sensibilización primaria a la soja. Son marcadores diagnósticos para las reacciones alérgicas graves frente a este alimento. |
| Trigo | Tri a 14 | LTP asociada a reacciones clínicas. No presenta reactividad cruzada con los alérgenos del polen de gramíneas. |
| | Tri a 19 | Omega5 gliadina es una proteína de almacenamiento que se asocia a reacciones inmediatas al trigo. En adultos se asocian a riesgo de reacciones inducidas por el ejercicio relacionadas con la ingesta de este cereal. Es marcador de alergia persistente al trigo. |
| Melocotón | Pru p 1 | Marcador de la sensibilización a las proteínas PR-10 de la fruta (junto con Mal d 1, es un buen marcador de algunas frutas con hueso) y de la reactividad cruzada de la fruta con el polen de abedul. Se asocia a reacciones locales como el SAO. Es una proteína termolábil, por lo que alimentos cocinados pueden ser tolerados. |
| | Pru p 3 | Marcador de la sensibilización a las proteínas transportadoras de lípidos (LTP) de la fruta que puede ocasionar reacciones sistémicas y reacciones graves, así como al síndrome de alergia oral (SAO) no solo frente a los frutos con hueso. Es estable frente al calor y la digestión, por lo que existe riesgo de sufrir reacciones a los alimentos cocinados. |
| | Pru p 4 | Marcador de sensibilización a las profilinas. Raramente asociado a síntomas clínicos, pero puede causar reacciones, incluso graves en una minoría de pacientes. Presente en plantas y alimentos de origen vegetal, asociada a un amplio espectro de reacciones cruzadas. |
| Manzana | Mal d 1 | PR10 asociada a reacciones locales. Síntomas SAO. Debido a la reactividad cruzada dentro de la familia <i>Rosaceae</i> es, junto con Pru p 1, un buen marcador de algunas frutas con hueso |
| | Mal d 3 | LTP asociada a reacciones locales o sistémicas. |
| Avellana | Cor a 1 | Proteína PR-10 homóloga de Bet v1. Suele asociarse a síntomas SAO. |
| | Cor a 8 | LTP que puede ocasionar reacciones graves o leves frente a la avellana |
| Nuez | Jug r 1 Jug r 2 Jug r 4 | Proteínas de almacenamiento que suelen asociarse a reacciones graves. Es frecuente observar reacciones cruzadas y/o cosensibilización entre las nueces, otros frutos secos de árbol y los cacahuetes |
| | Jug r 3 | Muestra cierta reactividad cruzada con otras LTP, como por ejemplo Pru p 3 |
| | Ana o 2 | Proteína de almacenamiento. Es frecuente observar reacciones cruzadas entre anacardos, otros frutos secos de árbol y los cacahuetes. |

.../...

TABLA 2. (Continuación) Componentes moleculares (CM) de las fuentes alérgicas más comunes.

| Fuente alérgica | CM | Implicación pronóstica |
|-----------------------------------|--------------------|--|
| Alimentos de origen animal | | |
| Huevo | Gal d 1 | Ovomucoide. Estable frente al calor y muy alérgico. Riesgo de reacciones al huevo tanto cocinado como crudo. Niveles altos indican una alergia persistente. |
| | Gal d 2 | Ovalbúmina. Inestable frente al calor. Proteína más abundante de la clara del huevo. Riesgo de reacciones clínicas al huevo crudo o poco cocinado y a determinadas vacunas. |
| | Gal d 3 | Conalbúmina. Inestable frente al calor. Riesgo de reacciones clínicas al huevo crudo o poco cocinado. |
| | Gal d 4 | Lisozima. Riesgo de reacciones clínicas al huevo crudo o poco cocinado. Se utiliza como aditivo en determinados alimentos y productos farmacéuticos. |
| Leche de vaca | Bos d 4 | α -lactoalbúmina. Riesgo de reacciones a la leche fresca. Los niveles de IgE disminuyen a medida que se desarrolla tolerancia. Proteína inestable frente al calor. |
| | Bos d 5 | β -lactoglobulina. Riesgo de reacciones a la leche fresca. Los niveles de IgE disminuyen a medida que se desarrolla tolerancia. Proteína inestable frente al calor. |
| | Bos d 6 | BSA. Riesgo de reacciones a la leche fresca. Proteína inestable frente al calor. Principal alérgeno de la carne de vaca. |
| | Bos d 8 | Caseína. Riesgo de reacción a leche de todo tipo. Niveles altos se asocian a alergia persistente a la leche. Los niveles de IgE disminuyen a medida que se desarrolla tolerancia. Proteína estable frente al calor. |
| | Bos d lactoferrina | Riesgo de reacciones a la leche fresca. Proteína inestable frente al calor. |
| Bacalao | Gad c 1 | Parvalbúmina representativa de sensibilización al pescado en general. Tiene reactividad cruzada con parvalbúminas de otras especies, como la carpa (Cyp c 1). Es una proteína muy estable, por lo que puede producir sensibilización por la ingesta después de cocinado o incluso al inhalar el vapor de la cocción. |
| Gamba | Pen a 1 | Tropomiosina. Importante alérgeno de la gamba. Muestra reactividad cruzada con otras tropomiosinas, como la de los ácaros. |
| Polen de herbáceas | | |
| Ambrosía | Amb a 1 | Marcador de sensibilidad específica a ambrosía. Posible utilidad para ITE. |
| Artemisa | Art v 1 | Marcador de sensibilidad específica a artemisa. Posible utilidad para ITE. |
| | Art v 3 | Marcador de sensibilidad específica a artemisa. Posible utilidad para ITE. Posible reacción cruzada con otras LTP como Pru p 3 y Cor a 8 y podría intervenir en los síndromes polen-alimento de las malezas. |
| Parietaria | Par j 2 | LTP marcador de sensibilidad específica a parietaria. Posible utilidad para ITE |
| Salsola | Sal k 1 | Marcador de sensibilidad específica a salsola. Posible utilidad para ITE. |

.../...

TABLA 2. (Continuación) Componentes moleculares (CM) de las fuentes alergénicas más comunes.

| Fuente alergénica | CM | Implicación pronóstica |
|---------------------------|---|--|
| Polen de gramíneas | | |
| Phleum | Phl p 1 Phl p 5 | Componente específico de hierba timotea y otras gramíneas. Se indica ITE para polen de gramíneas. |
| | Phl p 2 Phl p 4 Phl p 6 Phl p 11 | Componente específico de gramíneas. La literatura no ofrece datos concluyentes sobre la utilidad o resultado de ITE. |
| | Phl p 7 Phl p 12 | Componentes de reactividad cruzada. Alérgenos menores que a menudo no están presentes en cantidades suficientes en el extracto utilizado para la ITE. IgE únicamente frente a Phl p 7 y 12 indica un bajo grado de idoneidad para la ITE para polen de gramínea. |
| Polen de árboles | | |
| Abedul | Bet v 1 | Principal alérgeno del polen de abedul. Y marcador de sensibilización primaria. Posible utilidad para ITE. Presentan reactividad cruzada con las PR10 de otros polenes de árboles (Cor 1.01) o alimentos (Mad d 1, Ara h 8, Gly m 4, Pru p 1) causando SAO en la mayoría de los casos. |
| | Bet v 2 Bet v 4 | Marcadores de reactividad cruzada con otros pólenes y alimentos. |
| Avellano | Cor a 1 | PR10 con reactividad cruzada con Bet v 1 |
| Olivo | Ole e 1 | Proteína análoga a los inhibidores de tripsina. Principal alérgeno del polen de olivo. También marcador para la sensibilización al fresno y al olivo ruso. |
| | Ole e 7 | LTP que se asocia a reacciones respiratorias graves, inducida por una elevada exposición. Reactividad cruzada limitada con otras LTP. |
| | Ole e 9 | 1,3 beta-glucanasa que se asocia a reacciones respiratorias graves en población altamente expuesta. |
| Látex | Hev b 1 | Factor de elongación del caucho. Elevada prevalencia en niños sometidos a operaciones y con espina bífida. Su prevalencia es menor en profesionales sanitarios |
| | Hev b 3 | Proteínas de partículas pequeñas. Reactividad cruzada con Hev b 1 |
| | Hev b 5 | Proteína ácida. Se asocia a la alergia profesional al látex. Puede presentar reacción cruzada con el kiwi y la patata. |
| | Hev b 6 | Heveína. Principal alérgeno entre los profesionales sanitarios. Suele asociarse al síndrome látex-fruta (látex-aguacate-kiwi-plátano-castaña). |
| | Hev b 8 | Profilina que no se asocia a alergia primaria al látex. Reactividad cruzada con otras fuentes de origen vegetal. |
| Ácaros del polvo | | |
| Ácaros | Der p 1 Der p 2 | Marcadores específicos para la sensibilización a los ácaros del polvo doméstico. Pueden usarse como indicación de la utilidad de la ITE. |
| | Der p 10 | La tropomiosina puede comportarse como un panalérgeno y ser responsable de una cierta reactividad cruzada entre diferentes ácaros, gambas, cucarachas y nematodos. Los pacientes alérgicos a estos aeroalérgenos presentan una mayor frecuencia de reacciones con la ingesta de marisco. |
| | Der f 1 Der f 2 | Marcadores específicos de alergia a ácaros en zonas o áreas geográficas más secas. |

TABLA 2. (Continuación) Componentes moleculares (CM) de las fuentes alérgicas más comunes.

| Fuente alérgica | CM | Implicación pronóstica |
|-------------------------------|--------------------|--|
| Epitelios animales | | |
| Gato | Fel d 1 | Uteroglobina. Marcador específico de alergia a gato. Posible utilidad para ITE |
| | Fel d 2 | Puede mostrar reactividad cruzada con otras albúminas séricas de mamíferos, como Can f3 de perro, Equ c 3 de caballo, Bos d 6 de vaca y Sus s PSA de cerdo. |
| | Fel d 4 | Lipocalina con reactividad cruzada con alérgenos del caballo (Equ c 1), perro y vaca. |
| Perro | Can f 1 | Lipocalina marcador específico de alergia al perro. Posible utilidad para ITE. |
| | Can f 2 | Lipocalina. Componente alérgico específico que indica sensibilización primaria. |
| | Can f 3 | Albúmina sérica que presenta reactividad cruzada con otras albúminas, como la de gato (Fel d 2). |
| | Can f 5 | Componente alérgico específico que indica sensibilización primaria. |
| Caballo | Equ c 1 | Lipocalina. Principal alérgeno de la piel de caballo. Presenta reactividad cruzada con Mus m 1 de ratón y Fel d 4 de gato. |
| | Equ c 3 | Albúmina sérica que presenta reactividad cruzada con otras albúminas de mamíferos. |
| Ratón | Mus m 1 | Calipocalina que se asocia a asma. |
| Hongos | | |
| Alternaria | Alt a 1 | Glucoproteína ácida. Componente alérgico específico que indica sensibilización primaria. Es un factor de riesgo para el desarrollo de asma en niños y adultos. |
| | Alt a 6 | Enolasa que puede tener reactividad cruzada entre diferentes especies de hongos. |
| Aspergillus | Asp f 1 Asp f 2 | Principales alérgenos de <i>A. fumigatus</i> . Son responsables de muchas enfermedades respiratorias alérgicas, siendo la más importante por su gravedad la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). |
| | Asp f 6 | Manganeso superóxido dismutasa. Puede tener reactividad cruzada entre diferentes especies de hongos. |
| Cladosporium | Cla h 8 | Manitol deshidrogenasa. Componente alérgico específico que puede indicar sensibilización primaria y causar enfermedades alérgicas en casi todas las zonas climáticas. |
| Venenos de himenóptero | | |
| Abeja | rApi m 1 | Marcador específico de la sensibilización frente a veneno de la abeja. Se asocia a reacciones clínicas por picadura de este himenóptero. Candidato de ITE frente a veneno de abeja. |
| | rApi m 10 | Puede tener una representación escasa o nula en los extractos de inmunoterapia con veneno, por lo que la ITE puede ser menos eficaz. |
| Avispa común | rVes v 1 | Marcador específico frente al veneno de vespídos. Se asocia a reacciones clínicas por picadura de avispas, aunque existe reactividad cruzada entre la fosfolipasa A1 de diversas avispas y avispones. Candidato para ITE frente a avispa común/papelera |
| | rVes v5 | Marcador específico frente al veneno de vespídos. Se asocia a reacciones clínicas por picadura de avispas, aunque existe reactividad cruzada entre el antígeno 5 de diversas avispas y avispones. Candidato para ITE frente a avispa común/papelera |
| Avispa papelera | rPol d 5 | Marcador específico frente al veneno de vespídos, especialmente la avispa papelera. Se asocia a reacciones clínicas por picadura de avispas, aunque existe reactividad cruzada entre el antígeno 5 de diversas avispas y avispones. Candidato para ITE frente a avispa común/papelera. |

La nomenclatura sistémica de las moléculas alérgicas se realiza con el nombre latino de la familia (género y especie). Por ejemplo, los alérgenos que comienzan con Phl p corresponden a *Pleum pratense*. Un número se adjunta al nombre para designar a los diferentes alérgenos de la especie (Phl p 1, Phl p 2, etc.). La cifra asignada sigue el orden de identificación del alérgeno⁽⁶⁻⁸⁾. En la actualidad, los laboratorios clínicos ofrecen la posibilidad de testar más de 650 alérgenos distintos para la detección cualitativa precisa y sensible de anticuerpos IgE específica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013; 6: 17.
2. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40: 1442-60
3. Vieths S, Scheuer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 964: 47-68.
4. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expresión of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 481-8.
5. Sastre J. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13: 646-50.
6. Bachert C, Larché M, Bonini S, Canonica GW, Kündig T. Allergen immunotherapy on the way to product-base devaluation—a WAO statement. Bachert C et al. *World Allergy Organ J.* 2015; 8: 29.
7. Hamilton RG, Kleine Tebbe J. Molecular allergy diagnostics: Analytical features that support clinical decisions. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 57.
8. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used?. *Clin Transl Allergy.* 2014; 4: 28.
9. Sastre-Ibañez M, Sastre J. Molecular allergy diagnosis for the clinical characterization of asthma. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015; 15: 789-99.
10. Escalona MMP, Rodríguez Romero A. Bases inmunológicas y moleculares de la alergenidad. *Alergia, Asma e Inmunología.* 2004; 13: 5-10.
11. Holgate ST. New strategies with anti-IgE in allergic diseases. *World Allergy Organ J.* 2014; 7: 17
12. Sastre J, Landivar ME, Ruiz García M, Andregnete-Rosignoi MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy.* 2012; 67: 709-11.

La prueba de ejercicio cardiopulmonar en Neumología

F. Ortega Ruiz, P. Cejudo Ramos, E. Márquez Martín

INTRODUCCIÓN

La prueba de ejercicio cardiopulmonar permite el análisis integrado de la respuesta al ejercicio y evaluar la reserva funcional de los sistemas implicados en la misma. Es decir, nos va a dar una visión global de la respuesta del sujeto y nos va a permitir analizar, de forma diferenciada, los diferentes factores que inciden en la tolerancia al esfuerzo⁽¹⁾.

El desarrollo del ejercicio físico implica un aumento de la demanda celular de oxígeno que determina una rápida respuesta fisiológica de todas las funciones implicadas en el transporte de oxígeno desde la atmósfera a la mitocondria, con el objetivo de aumentar el aporte de oxígeno. De forma resumida, intervienen:

- Nivel pulmonar: con aumento de la ventilación e intercambio de gases.
- Nivel cardiocirculatorio: con aumento del débito cardiaco.
- Microcirculación del músculo esquelético: con aumento de la extracción de oxígeno y homogeneización de las relaciones entre perfusión y consumo de oxígeno.

Las características del perfil de la respuesta al ejercicio del paciente van a depender del tipo de enfermedad y severidad de la misma, y van a incidir fundamentalmente sobre estos tres grandes sistemas. La posibilidad de determinar de forma objetiva el grado de tolerancia al esfuerzo del paciente, la de poder detectar alteraciones funcionales no visibles en reposo e identificar el eslabón del sistema de aporte de oxígeno que

está actuando de forma ineficaz durante el ejercicio, confieren al test de esfuerzo un gran potencial clínico⁽²⁾.

ENERGÉTICA MUSCULAR

La energía necesaria para el desarrollo de actividad física sostenible durante un cierto periodo de tiempo se obtiene a través de la respiración mitocondrial. Durante la misma, mediante un metabolismo esencialmente aeróbico, el consumo de oxígeno necesario para la oxidación de diferentes sustratos metabólicos (ciclo de Krebs) da lugar a la síntesis de moléculas con alto contenido energético que se utilizan para el desarrollo de fuerza mecánica (contracción muscular). Durante el ejercicio intenso el organismo puede producir energía, de forma transitoria y menos eficiente, a través de la vía glucolítica, que constituye la fuente más importante de producción de ácido láctico.

La función más importante de las mitocondrias es, pues, obtener y conservar, bajo la forma de adenosín-trifosfato (ATP), la energía liberada por la oxidación enzimática de distintas moléculas nutritivas: glucosa, aminoácidos y ácidos grasos. Estas reacciones enzimáticas son secuenciales y se desarrollan en la membrana interna y matriz mitocondrial. El proceso en su conjunto recibe el nombre de fosforilización oxidativa y es altamente eficaz, ya que consigue 36 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa metabolizada⁽³⁾.

Los hidratos de carbono representan la forma de obtener energía más inmediata para la célula. Antes de ser utilizados por las mitocondrias, son previamente con-

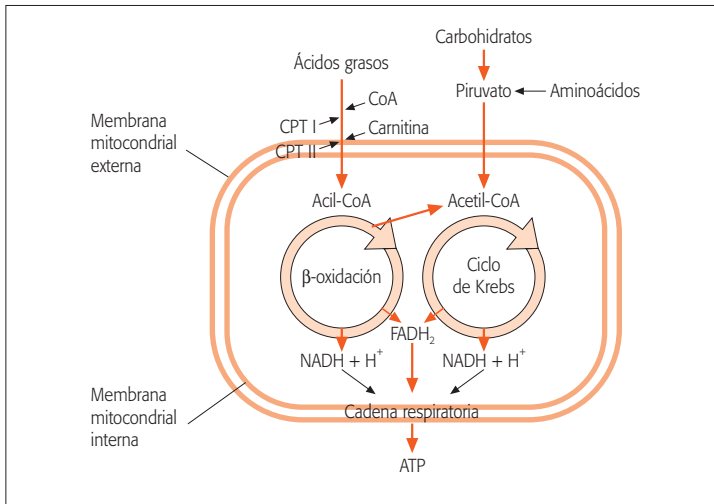


Figura 1. Esquema global de las reacciones mitocondriales que dan lugar a la formación de ATP a través de la fosforilación oxidativa.

vertidos en ácido pirúvico mediante el proceso denominado glucólisis, que tiene lugar en el citoplasma celular, de forma anaerobia. Los lípidos son, en primer lugar, metabolizados por el hígado y otros tejidos formando ácidos grasos mientras que las proteínas son hidrolizadas a aminoácidos. Piruvato, ácidos grasos y aminoácidos son entonces transportados activamente al interior de las mitocondrias por medio de enzimas translocasas.

La síntesis del ATP representa la culminación del metabolismo productor de energía en los organismos aeróbicos. El ATP obtenido es trasladado al citoplasma celular, donde será utilizado como fuente energética fundamental, degradándose a ADP y fósforo inorgánico (Pi). La tasa respiratoria (consumo de O_2) y, por tanto, la síntesis de ATP está ajustada a las necesidades de la célula y a las condiciones fisiológicas.

En resumen, la célula muscular dispone de tres fuentes energéticas cuya utilización varía en función de la actividad física desarrollada, aunque no es habitual estar abastecido únicamente por uno de ellos, puede prevalecer un sistema sobre los otros:

1. Sistema aeróbico u oxidativo

La resíntesis de ATP se realiza a partir de la fosforilación oxidativa. Tanto los hidratos de carbono, como las grasas y excepcionalmente las proteínas pueden ser utilizadas después de una serie de transformaciones en el ciclo de Krebs o ciclo de los ácidos tricarbóxicos (Fig. 1).

La principal función del ciclo de Krebs es la de extraer los hidrógenos contenidos inicialmente en las

moléculas de glucosa ya transformada en acetil para poder oxidarlos en el proceso de la fosforilación oxidativa. Como ya hemos comentado, este proceso es capaz de sintetizar gran cantidad de moléculas de ATP. Por cada dos átomos de hidrógeno ionizados en la cadena de electrones se sintetizan 3 ATP, formándose un total de 36 ATP a través del proceso de la oxidación, que contrasta con los dos ATP que se forman en la glucólisis anaeróbica.

2. Sistema anaeróbico-aláctico o sistema de los fosfógenos

La resíntesis de ATP se realiza a partir de la fosfocreatina. El ATP es la fuente de energía más rápida e inmediata. El metabolismo de los fosfógenos proporciona la energía necesaria para la contracción muscular al inicio de la actividad y durante ejercicios muy breves, explosivos y de elevada intensidad. Sin embargo, los almacenes de ATP en la célula son muy escasos, por lo que debe regenerarse continuamente, y eso se consigue fundamentalmente a través de la fosfocreatina. La transferencia de energía de la fosfocreatina al ADP para formar ATP es un proceso rápido (una única reacción catalizada por la creatin kinasa) y anaeróbico.

3. Sistema anaeróbico-láctico o glucólisis anaeróbica

La resíntesis de ATP se realiza mediante la transformación del glucógeno muscular en lactato. Solo los hidratos de carbono pueden metabolizarse sin la parti-

cipación directa del oxígeno, a través de la glucólisis. La transformación de glucosa en ácido pirúvico permite la fosforilación directa del ADP en ATP. Durante el catabolismo de una molécula de glucosa y su transformación en piruvato se forman 2 NADH. Si el piruvato y el NADH entran en la mitocondria puede continuar su degradación por glucólisis aeróbica, permitiendo conseguir más ATP. Pero si la actividad mitocondrial no es capaz de aceptar estos complejos reductores, se vuelven a oxidar en el citoplasma mediante una reacción catalizada por la lactato deshidrogenasa y por la cual el piruvato se reduce y se transforma en lactato⁽⁴⁾.

Los diferentes sistemas energéticos no actúan de forma independiente. Los tres sistemas contribuyen a las necesidades energéticas totales del organismo. En los diferentes tipos de ejercicio predomina un sistema energético sobre los otros, y el músculo decide cuál utilizar en función de diversos factores, entre los que destaca la intensidad del ejercicio (dependiendo de la tasa a la que es necesario reponer el ATP).

VARIABLES DE RESPUESTA

Para cualquier individuo, las necesidades metabólicas específicas para un ejercicio determinado dependen de un gran número de variables. Una de ellas es el modo de contracción, es decir, si el ejercicio es dinámico o estático. Una consideración importante en el ejercicio estático es el grado de isquemia que pueda provocar al músculo. El aumento excesivo de la presión intramuscular durante el ejercicio estático de alta intensidad disminuye la presión de perfusión efectiva, limita el flujo de sangre al músculo y el suministro de O₂, aumentando de esta manera la dependencia del metabolismo anaerobio. Durante las contracciones isométricas en condiciones de isquemia total, la producción de lactato es responsable del 60% de la producción de ATP. Sin embargo, en el ejercicio dinámico a un 70% del consumo de oxígeno máximo (VO₂máx) la producción de lactato es responsable de un 2% de la resíntesis total de ATP⁽⁵⁾.

La masa muscular activa también es importante, encontrándose en relación con una mayor respuesta cardiovascular, pulmonar y neuroendocrina para aumentar las demandas del metabolismo oxidativo. Existen amplias evidencias de que el gasto cardiaco es un factor limitante, sobre todo en los ejercicios en que intervienen grandes masas musculares durante 3 a 10 minutos. Se ha calculado que, según un modelo mul-

tifactorial derivado de la ecuación de la conductancia de O₂, el papel relativo del transporte de O₂ en la circulación como factor limitante es de 0,5, mientras que el papel de la ventilación, la transferencia de O₂ desde los capilares a la mitocondria y el consumo por esta última como factores limitantes son insignificantes⁽⁶⁾.

Otras variables importantes son la intensidad y la duración del ejercicio, que influirán en la activación de los diferentes sistemas metabólicos musculares. En ejercicios de intensidad inferior al 50% del VO₂máx los sustratos oxidativos utilizados son los ácidos grasos plasmáticos (FFA) y la glucosa sanguínea, utilizándose el sistema aerobio. La fracción de FFA que interviene en este tipo de ejercicio aumenta con la duración del mismo, de manera que los sujetos normales pueden realizar potencialmente ejercicio de intensidad ligera a moderada durante muchas horas⁽⁷⁾. A medida que aumenta la intensidad del ejercicio, existe un aumento progresivo en la oxidación de los carbohidratos respecto de los FFA, siendo el glucógeno el combustible dominante en trabajos por encima del 50% del VO₂máx. La duración del ejercicio a intensidades por encima del 70-80% del VO₂máx está relacionada directamente con el contenido inicial de glucógeno muscular. El punto de fatiga se corresponde con la depleción total de glucógeno. La intensidad del ejercicio se expresa normalmente en términos absolutos, es decir, en términos de potencia desarrollada (vatios de trabajo externo conseguido o litros de oxígeno consumidos).

Por supuesto, el grado de entrenamiento será otro factor limitante y los sujetos entrenados alcanzan picos mayores de VO₂máx que los sedentarios⁽⁸⁾, debido fundamentalmente a un aumento del gasto cardiaco y de la diferencia A-V de oxígeno.

Las variables de respuesta durante una prueba de ejercicio las podemos dividir en dos grandes grupos: generales y específicas⁽⁹⁾.

Variables generales

- **Volumen corriente (V_T):** se mide en litros o mililitros. En la prueba de esfuerzo se mide como volumen espirado y es ligeramente superior al volumen inspirado. Este parámetro se ve afectado por el espacio muerto del aparato. Un patrón errático persistente suele ser manifestación de ansiedad y con frecuencia se asocia a hiperventilación.
- **Frecuencia respiratoria (Fr):** normalmente sube a 30-40 respiraciones por minuto y raramente

excede las 50 respiraciones por minuto en personas sanas. Frecuencias respiratorias mayores solo se observan en las enfermedades restrictivas o en la ansiedad.

- **Ventilación máxima (V_E máx):** se mide en L/min y se debe utilizar la misma técnica de promedio que con el VO_2 máx. Se suele comparar con la ventilación voluntaria máxima (MVV) en 12-15 segundos, o estimada del FEV_1 , habitualmente multiplicándolo por 35 o 40, aunque la estimación [$20 \times FEV_1 + 20$ L/min] tiene mayor precisión.
- **Tensiones arteriales de gases arteriales (PaO_2 y $PaCO_2$):** la PaO_2 tiende a mantenerse constante o a aumentar durante el ejercicio por el aumento de la presión alveolar de O_2 , al aumentar R, o por hiperventilación. La $PaCO_2$ es similar a la basal mientras no se produzca academia láctica, que suele compensarse con hiperventilación.
- **Diferencia alveolo-arterial de oxígeno ($A-aPO_2$):** es un índice de la eficiencia del intercambio de oxígeno. Su valor en reposo varía con la edad [$(0,33 \times \text{años de edad}) - 2 \pm 5$] y aumenta aproximadamente un 20% en el ejercicio máximo. No suele pasar en ejercicio de 30 mmHg salvo en atletas. Su aumento es característico de cardiopatías con *shunt* derecho-izquierdo o enfermedades pulmonares con marcada afectación vascular pulmonar (afectación del intersticio o propiamente vasculares). Se produce una disminución con el ejercicio en obesos, EPOC leve o pacientes con afectación de la pequeña vía aérea.
- **Relación espacio muerto-volumen corriente (V_D/V_T):** es un parámetro sensible pero inespecífico que se afecta en muchos procesos y con la taquipnea excesiva (superior a 50 respiraciones por minuto).
- **Lactato (La) y amonio (NH_3):** el lactato en reposo está entre 0,5 y 2,2 mmol/L y aumenta con el ejercicio hasta 4,5-10 mmol/L. Si no aumenta con el ejercicio, es indicativo de poco esfuerzo o enfermedad de McArdle. Su aumento excesivo asociado a un VO_2 máx bajo sugiere enfermedad cardiovascular. El amonio superior a 120 mmol/L, sobre todo a potencias bajas, es sugestivo de miopatías metabólicas.
- Presión arterial sistémica, electrocardiograma y puntuación de síntomas (escala de Borg o escalas visuales analógicas).

Variables específicas

- **Consumo de oxígeno (VO_2) y producción de carbónico (VCO_2):** el VO_2 máx se define como la máxima capacidad aeróbica y es el mayor valor de VO_2 que se alcanza en una prueba progresiva limitada por síntomas. Para su medición se recomienda utilizar un método de promedio, bien por tiempo o por respiraciones. Se expresa en L/min, por kilo de peso o, preferiblemente, comparado con valores de referencia. Se considera que el VO_2 máx está disminuido si está por debajo del 80% del valor teórico y es severo si está por debajo del 50%.
- **Equivalentes respiratorios para el oxígeno (V_E/VO_2) y para el carbónico (V_E/VCO_2):** son una medida indirecta de la eficiencia respiratoria. Su aumento se produce en los problemas cardíacos o respiratorios. Valores de V_E/VCO_2 superiores a 35 indican mal pronóstico en la insuficiencia cardíaca crónica y en la hipertensión pulmonar primaria.
- **Cociente de intercambio respiratorio ($R=VCO_2/VO_2$):** en reposo suele estar entre 0,75 y 0,9, para superar 1 cuando se alcanza y rebasa el umbral de ácido láctico.
- **Relación VO_2 /potencia:** es una relación constante y oscila entre 8 y 12 ml/min/W.
- **Umbral de ácido láctico (θ_L):** corresponde al nivel de esfuerzo por encima del cual se produce un incremento sostenido en la concentración de ácido láctico en sangre arterial. Por debajo del umbral el ejercicio se puede tolerar durante periodos prolongados, por encima, en más o menos tiempo, aparece fatiga. Si el umbral es inferior al 40% del VO_2 máx, suele deberse a una enfermedad significativa, valores entre el 40-50% pueden observarse con problemas cardíacos o musculares incipientes o por desentrenamiento. Las causas potenciales del umbral láctico pueden ser:
 - a) **Limitación de la disponibilidad de oxígeno.** Si el oxígeno no es usado como oxidante terminal en la cadena de transporte de electrones se produce lactato para mantener la producción de ATP. Sin embargo, no es lógico suponer que el aumento del lactato se debe simplemente a la ausencia de disponibilidad del oxígeno. Es más correcto suponer que el aumento del lactato se debe a que la tasa de producción corporal excede la tasa de utilización del mismo. El

argumento de que la limitación de oxígeno es responsable del comienzo de la acidosis láctica durante el ejercicio progresivo es apoyado por la evidencia de que, si se añade oxígeno en la inspiración de sujetos que están en ejercicio, se retrasa el comienzo de la acidosis láctica. Por otro lado, la concentración de lactato en una tasa alta de trabajo está reducida cuando los sujetos hacen ejercicio en situación de hiperoxia. Al contrario, la reducción aguda de la PaO_2 inspirada reduce el umbral láctico, y la concentración de láctico sanguíneo es más alta a una determinada cantidad de trabajo por encima del umbral. El hecho de que cualquier medio de inducción de hipoxia tisular (hipóxico, anémico, inactividad o histotóxico) produce este efecto parece proporcionar una evidencia incontrovertible de que el umbral láctico es un mecanismo oxígeno-dependiente⁽¹⁰⁾.

- b) *Limitación de la tasa enzimática.* El entrenamiento de resistencia aumenta numerosos factores implicados en la transferencia de energía oxidativa, por ejemplo, el número de mitocondrias, algunas enzimas del ciclo de Krebs (como la succinato dehidrogenasa), las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial (como la citocromo oxidasa) y la mioglobina (la cual facilita la difusión del oxígeno). Aunque el aumento en la capacidad oxidativa del músculo de los sujetos entrenados es sugestivo de un papel en la anaerobiosis de la capacidad enzimática oxidativa, no ha sido demostrado que las enzimas mitocondriales por ellas mismas se hagan limitadoras de la tasa en el umbral láctico en el sujeto sano. La demostración de que el aumento de la PaO_2 inspirada aumenta el umbral láctico parece invalidar la hipótesis de que las limitaciones de la actividad enzimática oxidativa en presencia de PO_2 local adecuada sea responsable del aumento de lactato.
- c) *Los tipos de fibras que componen el músculo.* El número de mitocondrias y el potencial oxidativo de las fibras tipo I tiende a ser significativamente mayor que aquellas de las fibras tipo II. En consecuencia, la producción de lactato es más probable si el aumento de la potencia es producido por fibras de tipo II que por el uso de fibras tipo I⁽¹¹⁾.

- **Frecuencia cardiaca (FC):** la frecuencia cardiaca máxima (FCmáx) se evalúa comparándola con los valores teóricos ($220 - \text{años de edad} \pm 10$ L/m). Cuando la limitación al ejercicio no sea de origen cardiovascular, la FCmáx estará a más de 15 pulsaciones por minuto del valor teórico. La pendiente FC/VO_2 sigue una relación lineal.
- **Pulso de oxígeno (VO_2/FC):** es una medida de la eficiencia cardiovascular. Se observan valores bajos en pacientes con problemas cardiacos, en la anemia, carboxihemoglobinemia o hipoxemia y en algunas miopatías. El pulso de oxígeno está elevado en sujetos entrenados y con la toma de betabloqueantes.

RESPUESTA FISIOLÓGICA AL EJERCICIO.

Durante el ejercicio, los músculos esqueléticos son capaces de convertir la energía almacenada en trabajo. La viabilidad de todo el sistema requiere una interacción especializada entre los pulmones, corazón, vasos sanguíneos y los componentes de la musculatura periférica, incluidas las mitocondrias. El fallo en alguno de estos componentes afectaría a la utilización del oxígeno para la respiración celular⁽¹²⁾.

La respuesta ventilatoria no limita la capacidad de esfuerzo en el sujeto sano. El aumento de la ventilación minuto (V_E) se hace a expensas del volumen circulante (V_T) hasta alcanzar una meseta (50% de la capacidad vital). Luego es la frecuencia respiratoria (Fr) la que aumenta progresivamente. La ventilación minuto no llega a sobrepasar el 60% de su máxima capacidad ventilatoria (MVV). El sujeto normal dispone de una gran reserva respiratoria que hace que su capacidad de esfuerzo no esté limitada por la ventilación. El volumen residual puede sufrir pequeñas elevaciones, aunque la FRC y TLC permanecen sin cambios.

La capacidad inspiratoria (CI) es la cantidad de aire que puede ser inspirado después de una espiración máxima. La relación V_T/CI refleja la proporción del potencial volumen inspiratorio que se está utilizando en una respiración. Se considera que un individuo tiene limitaciones inspiratorias si V_T alcanza CI particularmente a intensidades de trabajo submáximas.

La relación V_D/V_T es la proporción del volumen corriente que constituye el espacio muerto y es un índice de la relativa ineficiencia del intercambio de gases pulmonar para eliminar el CO_2 ; expresa la cantidad de ventilación que no participa en el intercambio

gaseoso alveolar. En sujetos normales, la relación entre el espacio muerto y el volumen corriente disminuye desde el reposo hasta un nivel moderado de ejercicio. La relación aumenta durante el ejercicio en la insuficiencia cardiaca, en enfermedad pulmonar circulatoria y en enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva.

La relación T_i/T_{tot} indica la fracción inspiratoria del ciclo respiratorio. Normalmente aumenta de un valor de cerca de 0,4 a uno superior a 0,8 desde el reposo al ejercicio máximo, indicando una mayor contribución del T_E sobre la frecuencia respiratoria. La relación T_i/T_{tot} puede ser bastante baja en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Con el ejercicio se produce un incremento del gasto cardiaco (Q_T) de 4 a 6 veces. Se consigue por un incremento de tres veces la frecuencia cardiaca (FC) junto con un incremento de 1,5 a 2 veces del volumen de eyección (VS). Hay un descenso de las resistencias vasculares sistémicas, pero dado que el aumento del Q_T es superior, el resultado final es un incremento en la presión sanguínea sistémica. Lo normal es una subida de la presión sistólica entre 50 y 70 mmHg y una ligera bajada de la presión diastólica. Una presión sistólica superior a 200 mmHg es un factor de riesgo de desarrollo de hipertensión arterial. Una caída de presión sistólica superior a 20 mmHg durante la prueba indica disfunción cardiaca. Se incrementa entre 2 a 3 veces la diferencia arteriovenosa de oxígeno ($D(a-v)O_2$). La diferencia máxima promedio es de 160 mL lo que indica que los músculos en actividad pueden extraer casi completamente el oxígeno de la sangre arterial.

La FC se incrementa linealmente en función de la carga de ejercicio hasta alcanzar los valores máximos predichos. Es más alta para cada nivel de carga de ejercicio en pacientes con patología cardiaca, reflejando el incremento de la dependencia de la FC para el incremento del gasto cardiaco, al estar disminuido el volumen sistólico; excepto en pacientes con incompetencia cronotrópica, con bloqueos cardiacos, algunas miocardiopatías, o bien en tratamiento con beta-bloqueantes. La FC aumenta linealmente en función del VO_2 hasta alcanzar los valores máximos predichos de ambas variables. La pendiente de la relación es más abrupta y a menudo no lineal en pacientes con enfermedades cardiacas, incluyendo también a aquellos pacientes con patologías pulmonares de etiología vascular. La FC máxima en los pacientes con limitaciones ventilatorias es habitualmente inferior a los valores predichos para

sujetos normales, ya que los pacientes alcanzan el punto de limitación ventilatoria antes de que su sistema cardiovascular haya alcanzado el máximo.

La frecuencia cardiaca de reserva es la diferencia entre la frecuencia cardiaca máxima teórica predicha para la edad y la FC alcanzada durante un ejercicio máximo. Es útil para calibrar el estrés del sistema cardiovascular durante el ejercicio. Normalmente es pequeña; sin embargo, puede estar aumentada en: claudicación vascular periférica, coronariopatía con angina que limita el ejercicio, enfermedad del nodo sinusal, bloqueo beta-adrenérgico, enfermedades pulmonares que limitan el ejercicio, insuficiente motivación y enfermedades musculares.

El factor limitante del ejercicio en el individuo sano es precisamente el factor hemodinámico y en concreto la incapacidad miocárdica de aumentar el gasto cardiaco en la proporción adecuada para poder satisfacer las necesidades tisulares de oxígeno.

Los mecanismos de control respiratorio ajustan la ventilación para mantener la PaO_2 y $PaCO_2$ sin cambios (a altas cargas, esta tiende a descender). La elevación de la $PaCO_2$ (o la ausencia de hiperventilación cuando hay academia láctica) pueden verse en pacientes con EPOC moderada o severa y en los trastornos de la respuesta de los centros respiratorios. También puede ocurrir cuando se parte de una hiperventilación basal por ansiedad o dolor.

En ejercicios progresivos, el consumo de oxígeno (VO_2) y la producción de carbónico (VCO_2) aumentan proporcionalmente con la ventilación. El cociente entre los dos parámetros es el llamado cociente respiratorio ($R = VCO_2/VO_2$). El consumo de oxígeno máximo ($VO_{2m\acute{a}x}$) es la cantidad de oxígeno consumida a esfuerzos máximos y supone una medida de la capacidad de transportar oxígeno a los tejidos.

Existe una relación lineal entre la intensidad del esfuerzo realizado (medida en vatios) y el consumo de oxígeno hasta alcanzar el $VO_{2m\acute{a}x}$, que es un valor que se mantiene constante (*plateau*) a pesar de aumentar la carga muscular (Fig. 2). Estos esfuerzos que se sitúan en la zona *plateau* pueden ser sostenidos durante muy poco tiempo⁽¹³⁾.

Como ya hemos comentado, el umbral anaeróbico o láctico (θ_l) es el nivel de ejercicio en el que la producción energética aeróbica es suplementada por mecanismos anaeróbicos y se refleja por un incremento de lactato en sangre. La medida del umbral

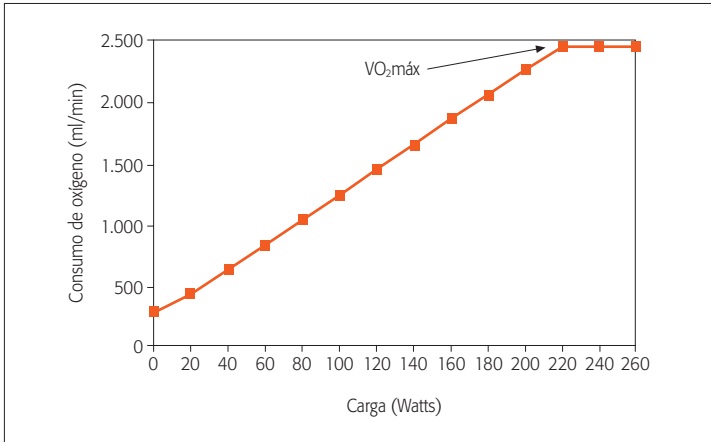


Figura 2. Relación entre intensidad del esfuerzo realizado (Watts) y consumo de oxígeno (VO_2). Existe una relación lineal entre ambas variables hasta alcanzar el valor de $VO_{2máx}$, definido como aquel valor de VO_2 que se mantiene constante (*plateau*) a pesar de aumentar la carga muscular.

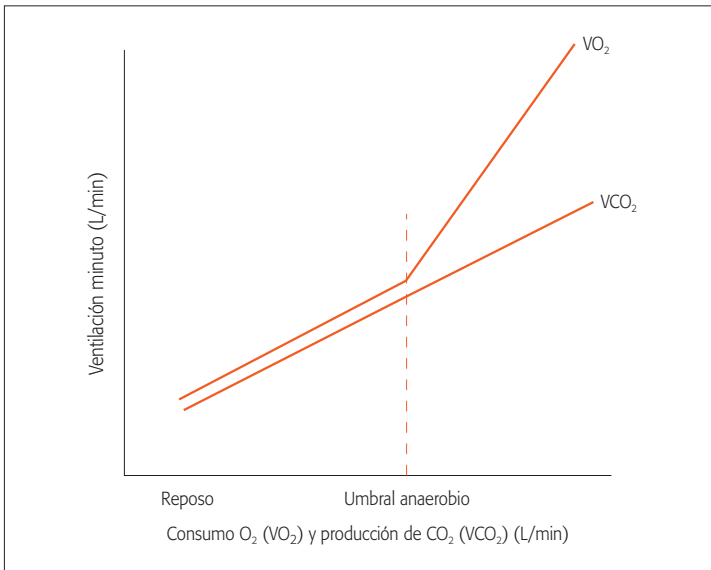


Figura 3. Relación entre la ventilación minuto (V_E), producción de CO_2 (VCO_2) y consumo de oxígeno (VO_2). La relación entre las dos primeras variables (V_E/VCO_2) se mantiene constante al aumentar el esfuerzo físico, mientras que la relación V_E/VO_2 es bifásica. El punto de inflexión corresponde al denominado umbral anaerobio ventilatorio.

puede ser directa con análisis en muestras sanguíneas del nivel del ácido láctico. Esta determinación invasiva es el patrón oro para la medida del aumento brusco del láctico sanguíneo. Sin embargo, son más habituales las medidas indirectas. El llamado método convencional, umbral ventilatorio o umbral del equivalente ventilatorio se basa en que el volumen minuto aumenta proporcionalmente al VCO_2 y desproporcionadamente al VO_2 ; el umbral coincide con el punto de mantenimiento del equivalente ventilatorio para el CO_2 (V_E/VCO_2) con aumento del equivalente para el oxígeno (V_E/VO_2). En este punto donde la VCO_2

comienza a producirse en exceso respecto del VO_2 , la R (cociente respiratorio) es aproximadamente de 1 o superior (Fig. 3).

El segundo método indirecto es el de la *V-slope* o umbral de intercambio gaseoso. Se basa en la relación directa del VCO_2 y el VO_2 . Antes del θ_{Lr} existe una relación lineal entre la producción de CO_2 y el consumo de oxígeno, mientras que en el θ_{Lr} el CO_2 producido está en relación con la producción de lactato y no con el VO_2 . Así, la pendiente cambia y se hace más elevada. El VO_2 en el cual ocurre el cambio en la pendiente se corresponde con el θ_L (Fig. 4).

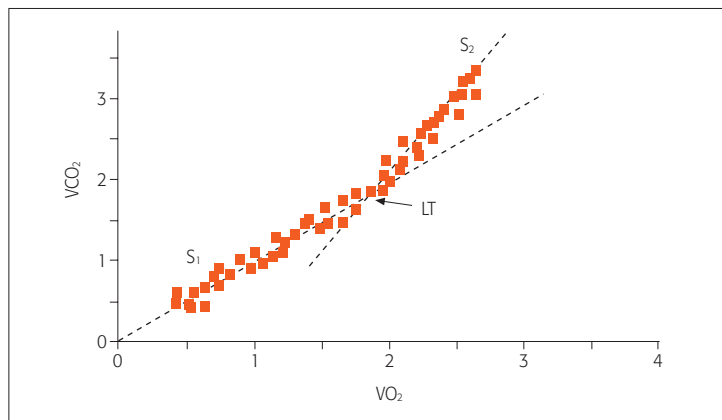


Figura 4. Método de "V-slope" (VCO_2 frente a VO_2 durante un ejercicio incremental). Las líneas discontinuas reflejan las respuestas de la pendiente inferior (S_1) y superior (S_2) que se interceptan en el umbral láctico (LT).

El umbral anaeróbico ocurre entre el 50-60% del VO_2 máx y se encuentra descendido en las enfermedades cardíacas; y en la EPOC o es normal o no se llega a alcanzar debido a su reducida capacidad de esfuerzo⁽¹⁴⁾.

Se puede obtener una valoración indirecta del volumen de eyección durante el ejercicio a través de la medición del pulso de oxígeno (VO_2/FC) mediante la modificación de la ecuación de Fick:

$$VO_2 = Q_T \times D(a-v) O_2$$

$$VO_2 = VS \times FC \times D(a-v) O_2$$

$$VO_2/FC = VS \times D(a-v) O_2$$

El pulso de oxígeno se define como la cantidad de oxígeno removida por cada latido y volumen sistólico cardíaco y su reducción suele indicar una disminución del volumen de eyección. Al igual que ocurre en las enfermedades cardíacas, los valores del pulso de oxígeno en la EPOC están reducidos pero, a diferencia de aquellas, mantiene una pendiente similar a la del sujeto normal (en la patología cardíaca se alcanza un *plateau*)⁽¹⁵⁾.

ESTRATEGIAS DE INTERPRETACIÓN

Quién interprete la prueba debería saber los motivos para hacerla y disponer de información sobre la historia clínica, de datos de función respiratoria y de un ECG y analítica elemental. Se debe comprobar en cada prueba que la calibración y las variables antropométricas son correctas. Las estrategias de interpretación deben tomarse como una guía y no como algo taxativo. No hay que olvidar que en muchas ocasiones coexisten varias enfermedades y los patrones de respuestas no son puros de una única enfermedad.

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica existe una limitación ventilatoria al ejercicio que se caracteriza por un consumo de oxígeno máximo reducido, amplia reserva cardíaca y disminución en la reserva ventilatoria, umbral anaeróbico normal, bajo o indeterminado, pulso de oxígeno proporcionalmente reducido con el VO_2 máx y una respuesta variable de la PaO_2 .

En la enfermedad pulmonar intersticial el patrón es parecido, con un descenso en el consumo de oxígeno máximo, amplia reserva cardíaca y reducida reserva ventilatoria, pero a expensas de una enorme frecuencia respiratoria ($Fr > 60$ r.p.m.) y aumento del espacio muerto, umbral anaeróbico normal o bajo, pulso de oxígeno proporcionalmente reducido con el VO_2 máx y, característicamente, una caída de la PaO_2 con importantes desaturaciones.

En las enfermedades cardíacas se produce un descenso en el consumo máximo de oxígeno con una disminución en la reserva cardíaca con normalidad en la reserva ventilatoria, umbral anaeróbico bajo ($< 40\%$ del VO_2 máx), pulso de oxígeno reducido (*plateau*) y normal PaO_2 .

En las enfermedades vasculares pulmonares el descenso en el consumo máximo de oxígeno se acompaña de una normal reserva cardíaca y ventilatoria, umbral anaeróbico reducido ($< 40\%$ del VO_2 máx), pulso de oxígeno disminuido (*plateau*) y descenso en la PaO_2 con desaturaciones.

El paciente con falta de motivación o simulador, el descenso en el VO_2 máx se acompaña con una amplia reserva cardíaca y ventilatoria, umbral anaeróbico indeterminado y un aumento en la ventilación minuto y en

TABLA 1. Contraindicaciones para la práctica de una prueba de ejercicio cardiopulmonar.**Absolutas.**

- Infarto agudo de miocardio reciente (3-5 días).
- Angina inestable.
- Arritmias incontroladas que produzcan síntomas o compromiso hemodinámico.
- Endocarditis activa.
- Miocarditis o pericarditis aguda.
- Estenosis aórtica severa sintomática.
- Fallo cardiaco incontrolado.
- Embolismo pulmonar agudo o infarto pulmonar.
- Insuficiencia renal aguda.
- Tirotoxicosis.
- Trombosis de las extremidades inferiores.

Relativas

- Estenosis de la arteria coronaria izquierda o su equivalente.
- Estenosis valvular cardiaca moderada.
- Alteraciones electrolíticas.
- Hipertensión arterial no tratada (sistólica > 200 mmHg, diastólica > 120 mmHg).
- Hipertensión pulmonar.
- Taquiarritmias o bradiarritmias.
- Miocardiopatía hipertrófica.
- Impedimento mental que imposibilite la cooperación.
- Bloqueo auriculoventricular severo.

los equivalentes ventilatorios para el oxígeno y carbónico ya en reposo, y no se producen desaturaciones.

METODOLOGÍA Y TIPOS DE PRUEBAS

Los equipos deben ser calibrados diariamente y antes de cada prueba. Suele bastar con una calibración en dos puntos: aire (O₂ 20,93% y CO₂ 0,04%) y un gas con 15-16% de O₂ y 5% de CO₂. Para la calibración del medidor de flujo se usan jeringas de 3-4 litros calibradas. Las pruebas pueden ser realizadas por un técnico y un médico familiarizados con la fisiología del ejercicio y con su interpretación.

Las pruebas de esfuerzo son bastante seguras, con un riesgo de 1-2 muertes por 100.000 pruebas en pacientes con enfermedades crónicas, aunque es más elevada en las pruebas de estrés coronario (2 de cada 10.000 pruebas). No se deben realizar en aquellas situaciones en que estén contraindicadas (Tabla 1). Es recomendable la disponibilidad de medios para la reanimación avanzada o de un procedimiento definido de acceso rápido a la misma⁽¹⁶⁾.

El paciente debe ser informado sobre las características de la prueba, los beneficios y riesgos, y las

TABLA 2. Circunstancias para detener la prueba de ejercicio cardiopulmonar.

- Dolor torácico sugestivo de angor pectoris.
- Mareo, vértigo, confusión mental o falta de coordinación, náuseas.
- Aparición brusca de palidez extrema, sudoración fría o cianosis.
- Disnea severa. El paciente no puede continuar o porque pide parar.
- Fallo del equipo (ECG, TA).
- Cambios ECG sugestivos de isquemia miocárdica.
- Extrasístolia compleja o taquicardia ventricular (3 extrasístoles ventriculares seguidos).
- Bloqueo aurículo-ventricular de 2º o 3º grado.
- Taquicardia supraventricular paroxística o fibrilación auricular rápida sintomática.
- Aparición de bloqueo de rama intraventricular.
- Toda disminución del valor basal de la TA.
- Disminución > 20 mmHg en TA sistólica tras el aumento esperado con el ejercicio.
- Aumento excesivo de la TA: TA sistólica > 250 mmHg o TA diastólica > 140 mmHg.

posibles alternativas. De igual manera, debe conocer los síntomas que ha de transmitirnos para interrumpir la prueba (Tabla 2). Es necesario un consentimiento por escrito.

Las pruebas de ejercicio realizadas en laboratorio (incremental o de carga constante) son útiles e insustituibles para el análisis de problemas específicos. Sin embargo, los requerimientos propios de un laboratorio de ejercicio son relativamente complejos. Las pruebas de campo presentan menores requerimientos tecnológicos y no son solo complementarias para su utilización en la práctica clínica habitual, sino que, en ocasiones, deben considerarse como alternativas a las pruebas de laboratorio.

Pruebas de laboratorio

Los tipos de ergómetros comúnmente empleados son el tapiz rodante y el cicloergómetro. El VO₂ pico en el tapiz es del 5-10% más alto que el obtenido con el cicloergómetro, y se trata de un ejercicio con el que los sujetos están más familiarizados que con el pedaleo. La mayor desventaja del tapiz es la dificultad de controlar la intensidad del trabajo realizado (de forma indirecta por la velocidad e inclinación del tapiz). El cicloergómetro es más barato, ocupa menos espacio y produce menos artefactos en el registro del ECG y toma de tensión arterial. Además, cuantifica de forma adecuada la intensidad del ejer-

cicio (W) y, por tanto, analiza la relación entre VO_2 y carga de trabajo.

La conexión entre el aparato y el paciente se puede hacer a través de mascarillas o boquillas. Las mascarillas son más confortables pero su principal inconveniente es que tienen un espacio muerto mayor. Conviene disponer de varias mascarillas para adaptarlas a los distintos tamaños de cara. Las boquillas tienen un espacio muerto menor y son menos propensas a sufrir fugas inadvertidas, pero producen mucha salivación. Si se usan boquillas se debe poner una pinza nasal.

Los protocolos de realización del ejercicio los podemos agrupar en dos grandes grupos:

- Incrementos progresivos de carga hasta llegar al límite de la tolerancia determinada por síntomas. Es el protocolo habitualmente utilizado y en cada escalón se aumenta entre 10 y 20 vatios según la tolerancia del enfermo (más afectados, subidas más suaves). Tras mediciones en reposo (2-3 min) se realizan 3 min de pedaleo sin carga, para después iniciar el incremento de potencia al ritmo decidido. Una vez alcanzado el máximo, se debe continuar midiendo todas las variables durante los tres minutos iniciales del periodo de recuperación.
- Protocolos a cargas constantes. Cuando un sujeto efectúa un ejercicio a carga constante suele alcanzar un consumo de oxígeno estable (estado estacionario) y puede prologar la duración del ejercicio. Los protocolos de intensidad alta (más del 70% de la potencia máxima) se utilizan fundamentalmente para ver las respuestas al tratamiento (como el entrenamiento al ejercicio) y evaluar la necesidad de oxígeno. También se utiliza en la detección del asma inducida por el ejercicio. Los protocolos de intensidad baja (por debajo del umbral láctico) son útiles también para valorar la cinética del intercambio de gases respiratorios. Así, por ejemplo, determinadas situaciones como la EPOC cursan con un enlentecimiento de la cinética del oxígeno durante el ejercicio a una carga submáxima fija, y que se puede corregir con diversos tratamientos. También se utilizan para mediciones fisiológicas que requieren estabilidad o un cierto tiempo para llevarlas a cabo: curvas flujo-volumen en ejercicio, hemodinámicas, hiperinsuflación dinámica, gasto cardiaco por *rebreathing*.

Existen valores teóricos para ambos sexos a través de ecuaciones de predicción. Los más usados son los

de Hansen y los de Jones, teniendo este último la ventaja de ofrecer teóricos tanto para el consumo de oxígeno como para los vatios^(17,18).

Como ya hemos comentado, los procedimientos de calibración se deben realizar en la mañana de la prueba y antes de cada prueba a cada paciente. Las instrucciones para la preparación del paciente deben incluir: llevar ropa cómoda y zapatos adecuados para el ejercicio, no fumar ni consumir alcohol por lo menos 4 horas antes de la prueba, no deben hacer comidas pesadas en las 2 horas previas, no hacer actividades físicas intensas antes de la prueba y no debe suspender ninguna medicación.

Entre los factores que pueden influir en los resultados de la prueba se encuentra el esfuerzo realizado por el paciente. Debemos animar a los pacientes para que hagan un esfuerzo máximo, y es recomendable estandarizar los mensajes de estímulo, animándole a mantener el ritmo en cada cambio de potencia o si apreciamos que disminuye la frecuencia del pedaleo. Alguna medicación, como los betabloqueadores y antagonistas de los canales del calcio, pueden afectar la respuesta de la frecuencia cardiaca. Otros, como los broncodilatadores y betabloqueadores, pueden afectar la respuesta ventilatoria.

Pruebas de campo

Las pruebas simples de ejercicio, como ya hemos comentado, presentan menos requerimientos tecnológicos que las hacen practicables fuera del laboratorio de función pulmonar y con un equipo y personal técnico no tan especializado. Es posible que sean incluso más relevantes respecto a las actividades de la vida diaria (que no suponen esfuerzos máximos) y que solo exigen caminar, actividad a la que todos están acostumbrados⁽¹⁹⁾.

Los protocolos simples de ejercicio más populares son:

- La prueba de marcha durante un periodo controlado (6 o 12 minutos).
- La prueba de lanzadera (*Shuttle walking test*).
- La prueba de subir escaleras (PSE).

Las pruebas de marcha han demostrado:

- Ser predictores de supervivencia, independientemente de otras variables (EPOC, candidatos a trasplante).
- Se correlacionan con una mayor tasa de ingresos hospitalarios debido a exacerbaciones.

- Evolución postoperatoria en pacientes candidatos a cirugía de reducción de volumen. Identifica a pacientes con evolución desfavorable con más alta mortalidad y hospitalización de larga duración. Además, el incremento de la tolerancia al ejercicio es más duradero que los cambios observados en el FEV₁.
- Predice mortalidad y morbilidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda.
- Buena sensibilidad a los efectos terapéuticos (entrenamiento, fármacos, trasplante).

Prueba de los 6 minutos

La prueba de los 6 minutos (PM6) se realiza en un corredor de distancia conocida en donde el paciente trata de recorrer la máxima distancia que pueda en ese intervalo de tiempo, pudiendo realizar incluso cambios de ritmo, paradas, etc. y se controla al final la distancia total recorrida expresada en metros.

Es importante la longitud del pasillo, siendo aconsejable utilizar un corredor de al menos 30 m, sin declive alguno. Así se evitan los giros y el consiguiente entretimiento de la velocidad. Insistir en que la velocidad de paso la marca el paciente y que el técnico no debe caminar con el paciente.

Un gran problema de esta prueba es la adecuada estandarización ya que el resultado dependerá de la forma en que se dirija la prueba. Es muy influenciado, entonces, por el incentivo que se le haga al paciente. El uso de frases que sirvan de incentivo a intervalos regulares lleva a un incremento de la distancia recorrida. Deben utilizarse frases estándar a intervalos regulares (cada 60 seg). El incentivo verbal durante la prueba se realizará cada minuto, utilizando solo las frases siguientes y evitando estímulos gestuales⁽²⁰⁾.

- Primer minuto: "lo está haciendo muy bien, faltan 5 minutos para finalizar".
- Segundo minuto: "perfecto, continúe así, faltan 4 minutos".
- Tercer minuto: "está en la mitad del tiempo de la prueba, lo está haciendo muy bien".
- Cuarto minuto: "perfecto, continúe así, faltan 2 minutos".
- Quinto minuto: "lo está haciendo muy bien, falta 1 minuto para acabar la prueba".
- Quince segundos antes de terminar la prueba se recuerda al paciente que se deberá detener con la indicación de "pare".
- Sexto minuto: "pare, la prueba ha finalizado".

Para la realización de la prueba es imprescindible contar con un equipo muy sencillo: cronómetro, un pasillo de longitud de más de 30 metros, dos conos para marcar los extremos del recorrido, pulsioxímetro, escala de Borg, manómetro de tensión y oxígeno transportable (si se precisa). El paciente realizará la prueba con vestimenta y calzado cómodos. No debe realizar ejercicio intenso en las dos horas previas a la prueba y pueden utilizar las ayudas habituales para la marcha (muleta, bastón, etc.). No es recomendable el ayuno antes de la prueba aunque la comida debe ser ligera.

Es muy poco peligrosa, aunque se recomienda ejecutarla en un lugar que permita la intervención de emergencia. Los pacientes que estén cumpliendo tratamiento con oxígeno deben realizar la prueba con oxígeno⁽²¹⁾. La prueba se utiliza, además, para titular oxígeno a pacientes con dispositivos portátiles. En este caso, el paciente debe andar portando el sistema de suministro de oxígeno y un pulsioxímetro.

Los parámetros que se pueden controlar son: frecuencia cardíaca, tensión arterial, grado de disnea (escala de Borg), saturación de oxígeno y metros recorridos.

Un inconveniente de la prueba es su reproducibilidad. Debido a un efecto aprendizaje, es aconsejable realizar al menos dos pruebas y tomar como válida la de mayor distancia caminada.

Otro concepto importante es saber diferenciar la significación estadística *versus* significación clínica (al analizar, por ejemplo, los efectos de un tratamiento). La diferencia mínima clínicamente significativa para un paciente es de 54 metros, aunque para pacientes con EPOC severa se considera clínicamente significativo por encima de 26 ± 2 m.

Existen varios valores de referencia, incluido población española, así como ecuaciones de predicción para hombres y mujeres⁽²²⁾. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que algunos estudios han observado una variabilidad de hasta el 30% en función de la ecuación escogida⁽²³⁾.

Prueba de la lanzadera

La prueba de lanzadera (SWT) es una prueba de tipo incremental, progresiva hasta máxima capacidad del individuo. En la prueba se le indica la velocidad de marcha al paciente a lo largo de un corredor (10 m) mediante una señal sonora y la velocidad se incrementa cada minuto hasta 12 niveles de velocidad.

Debe comunicarse una explicación estandarizada de las instrucciones a seguir por el paciente: "camine a un ritmo adecuado, tratando de volver en la dirección contraria cuando oiga la señal. Debe continuar caminando hasta que no pueda continuar por asfixia o ahogo o se sienta incapaz de mantener el ritmo establecido". Una señal simple indica que el paciente debe encontrarse en un extremo, y una triple, un aumento de la velocidad de paso cada minuto. No se dará ningún incentivo verbal durante la prueba. Solo en el cambio de nivel se recordará que debe aumentar ligeramente la velocidad de marcha. La prueba se termina si para el paciente (por síntomas) o si no es capaz de alcanzar el extremo del corredor en el tiempo de que dispone (no puede mantener la velocidad). Se contabiliza el número total de metros recorridos y se registrará el último nivel completado. Se controla la tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación y disnea mediante escala de Borg^(19,21).

A diferencia con el de 6 minutos, tiene un alto grado de estandarización y una buena reproducibilidad. Según nuestra propia experiencia, es suficiente con una prueba (aunque se puede hacer una prueba previa de práctica). Esto permite una buena comparación de los resultados obtenidos en diferentes centros sanitarios.

También tenemos valores de referencias y la mínima significación clínica está establecida en 47,5 metros, aunque se obtienen beneficios adicionales al superar los 78,7 metros⁽²⁴⁾.

Se ha descrito una variante de este test para la evaluación de resistencia o *endurance* (ESWT) utilizado fundamentalmente para comprobar la eficacia de distintos tratamientos, aunque también se ha utilizado como protocolo de entrenamiento al ejercicio. El ESWT es fácil de realizar, aceptable para todos los pacientes, y muestra una buena reproductibilidad después de un paseo de práctica. La prueba pone de manifiesto una mejora importante después de un programa de entrenamiento al ejercicio y se muestra más sensible al cambio que la prueba de campo de capacidad máxima⁽²⁵⁾.

Prueba de subir escaleras

La prueba de subir escaleras (PSE) se basa en la necesidad de que el paciente alcance un cierto nivel de estrés metabólico con el esfuerzo que reproduzca. El grado de actividad alcanzada o, más exactamente, la potencia alcanzada en el desarrollo de la prueba,

nos proporciona una estimación de la capacidad aeróbica del paciente. Se ha propuesto fundamentalmente para la evaluación funcional preoperatoria en cirugía de resección pulmonar. Ha sido criticada sobre todo por su falta de estandarización y de seguridad para el paciente. Para incrementar la estandarización de la prueba, es necesario realizarla en una única escalera donde se haya medido de forma rigurosa la altura de los escalones y se conozca exactamente en qué puntos se producen los eventos clave: la altura a la que finaliza el esfuerzo y la altura de los 22 m considerados como punto de corte para la clasificación del riesgo quirúrgico del paciente. Estos 22 m corresponden aproximadamente a unos 7 pisos, aunque pueden variar según las características arquitectónicas del edificio. Recientemente se han propuesto alternativas a la prueba estándar para facilitar su realización y mejorar su reproductividad⁽²⁶⁾.

En resumen, aunque ya hemos citado alguno de sus inconvenientes, las pruebas de marcha están muy extendidas y posiblemente esta difusión sea una de sus mayores ventajas. Pueden aportar información valiosa en la evaluación clínica de los pacientes y se caracterizan por su simplicidad y bajo coste.

INDICACIONES Y APLICACIÓN CLÍNICA DE LAS PRUEBAS DE ESFUERZO

Un requisito previo indispensable para su indicación es la identificación adecuada del problema clínico y determinar los objetivos específicos de la misma. Puede ofrecer información sobre: evolución del grado de disfunción, monitorización o seguimiento de la presencia de enfermedad, determinación del pronóstico y, en algunas ocasiones, como prueba diagnóstica^(1,2).

Las principales indicaciones son:

1ª Evaluación de los factores limitantes de la tolerancia del ejercicio. Disnea de origen desconocido

Permite una mejor correlación con el estado sintomático y funcional del paciente. Se indica para:

- Examinar los posibles mecanismos que contribuyen a la limitación de la tolerancia del ejercicio o son responsables de la disnea.
- Cuando la causa de la disnea permanece sin aclarar tras la realización de las pruebas funcionales en reposo.

- La intensidad de la disnea es desproporcionada con los resultados de las otras pruebas de función pulmonar realizadas. Es de especial interés en aquellos en los que exista una disociación de las manifestaciones clínicas y las pruebas de función pulmonar en reposo.
- Coexisten varias afecciones, en particular enfermedad cardíaca y respiratoria, y sea conveniente aclarar la contribución de cada una de ellas a la sintomatología del paciente.
- Se sospeche que el desacondicionamiento físico (sedentarismo) o falta de motivación (factores psicológicos o simulación) puedan ser la causa de la limitación de la tolerancia del ejercicio.

2ª Evaluación preoperatoria del riesgo quirúrgico

En pacientes con moderado o severo riesgo para la resección pulmonar.

Según las guías actuales, al realizar una evaluación preoperatoria de resección pulmonar un FEV₁ y DLCO previsto (ppoFEV₁ y ppoDLCO) entre el 60 y el 30% obligaría a la realización de una prueba de esfuerzo de baja tecnología, recomendándose un SWT o una PSE. Si el primero está por debajo de 400 m o el segundo es inferior a 22 m, debemos realizar una prueba de esfuerzo máxima y medir directamente el VO₂máx. Esta prueba se recomienda también si existe riesgo cardiovascular o si el ppoFEV₁ y ppoDLCO están por debajo del 30%. Si el paciente es capaz de superar un VO₂máx de 20 ml/kg/min, será considerado como de bajo riesgo, entre 10-20 ml/kg/min como de riesgo moderado y por debajo de 10 ml/kg/min como de alto riesgo⁽²⁷⁾.

También se ha utilizado en la valoración de la resección de volumen pulmonar en la EPOC. Distintos estudios han establecido que la cirugía de reducción de volumen pulmonar mejora la supervivencia en algunos pacientes: enfisema de lóbulos superiores y una capacidad de ejercicio baja que identifica como: < 25 W en la mujer y < 40 W en el hombre.

También en relación con la cirugía de reducción de volumen, se ha comunicado que una distancia en la prueba de los 6 minutos por debajo de los 200 m se relaciona con una alta mortalidad a los 6 meses, con una especificidad del 84%. De igual manera, una distancia inferior a los 150 m en el SWT predice una elevada mortalidad perioperatoria.

3ª Evaluación de la disfunción en enfermedades pulmonares crónicas

Con la prueba de esfuerzo podemos realizar una evaluación pronóstica y cuantificación exacta del nivel de afectación en distintas situaciones. Esta valoración se extiende desde el sujeto sano a una gran variedad de patologías crónicas.

La tolerancia al ejercicio es un reconocido predictor de mortalidad en sujetos sanos.

Este efecto se extiende desde el adulto joven hasta el anciano y afecta a mortalidad tanto de patología cardiovascular como no cardiovascular. El aumento de mortalidad es más acentuado si no se logra un consumo de oxígeno de 27,6 ml/kg/min o está descendido en más de un 20% del teórico que le corresponde. Este aumento de mortalidad está inversamente relacionado con el VO₂máx, a menor capacidad de esfuerzo mayor mortalidad. Este parámetro es un factor predictor de mortalidad con una potencia superior a otros factores de riesgo conocidos como la HTA, la obesidad o la diabetes en personas sin otras patologías.

La prueba de esfuerzo también es útil como predictor de mortalidad en distintas patologías:

a) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Nos da una evaluación más exacta del grado de disfunción que presenta el paciente.

Diversos trabajos han descrito cómo el pico de consumo de oxígeno era el parámetro funcional principal como factor pronóstico de supervivencia a los 5 años, mejor incluso que el FEV₁ o la edad. Se ha confirmado el valor pronóstico del VO₂máx, comunicándose una mortalidad a los 5 años del 62% en aquellos sujetos con EPOC y VO₂ pico menor a 10 ml/min/kg. También se han descrito otros parámetros de esfuerzo aún mejores como la PaO₂ *slope* (relación entre tensión de oxígeno y consumo de oxígeno) que está asociada, por debajo de ciertos niveles, con una mortalidad superior al 80%.

También las pruebas de marcha se han mostrado útiles para predecir la mortalidad en pacientes con EPOC. Esta predicción está inversamente relacionada con la distancia paseada, de tal forma que se ha demostrado cómo la pérdida durante un año en la distancia recorrida en el test de 6 minutos predice una alta mortalidad y, en menor medida, mayor riesgo de hospitalización. En concreto, una reducción de 30

metros en la distancia recorrida está asociada con un claro incremento con el riesgo de muerte al año siguiente, y, al contrario, por cada 100 pies (30,48 m) de incremento en el desarrollo del ejercicio, se estima un incremento en la supervivencia del 11%.

Dada la importancia de este parámetro, la distancia paseada en la prueba de los 6 minutos está integrada dentro del índice BODE, que como se sabe tiene un elevado factor pronóstico de mortalidad en los pacientes con EPOC.

b) Neumopatías intersticiales

En estos pacientes, la prueba puede ser particularmente útil para detectar anomalías cuando las medidas de función pulmonar en reposo resultan normales.

Se ha encontrado que diferentes parámetros de esfuerzo pueden ser predictores de supervivencia, siendo quizás el más sensible la PaO_2 *slope*. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática un umbral de consumo de oxígeno máximo inferior a 8,3 ml/kg/min añade una información pronóstica, estando especialmente incrementado el riesgo de muerte.

De igual manera, una desaturación por debajo del 88% durante la prueba de 6 minutos es un poderoso factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía intersticial usual. La mortalidad a los 4 años era del 65% frente al 31% en los pacientes que no presentaban dicha desaturación. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática se ha descrito que una distancia en el test de 6 minutos menor de 207 metros tiene una mortalidad del 50% a los 6 meses, y era el más potente predictor de mortalidad de las pruebas funcionales.

c) Enfermedad pulmonar vascular (obstruccion) crónica

Aunque inicialmente la prueba de esfuerzo fue considerada como peligrosa en la hipertensión pulmonar primaria, actualmente se ha visto que permite definir la severidad de la enfermedad, su pronóstico y la respuesta a ciertas intervenciones.

En la hipertensión pulmonar primaria presenta una buena correlación con las variables hemodinámicas medidas en reposo y son de ayuda a la hora de determinar la severidad y la respuesta a la terapéutica. En estos pacientes, un VO_2 máx inferior a 10,4 ml/min/kg presentaban un 50% de riesgo de muerte a 1 año y 85% a los 2 años, mientras que los pacientes con

consumos de oxígeno superiores el riesgo de muerte a un año era del 10% y a los 2 años del 30%.

Con respecto a la prueba de los 6 minutos, la tasa de supervivencia a 20 meses fue del 20% en el grupo que consigue menos de 332 m, mientras que la tasa de supervivencia fue mayor del 90% en los que logran más distancia. La hipoxemia provocada por el ejercicio durante la prueba de 6 minutos ha mostrado también tener un valor pronóstico significativo de mortalidad. En concreto, se ha encontrado un incremento del 26% de riesgo de muerte por cada porcentaje de caída en la saturación durante la prueba.

d) Fibrosis quística

En pacientes diagnosticados de fibrosis quística un consumo de oxígeno pico superior al 82% del teórico, está asociado con una supervivencia del 83%, mientras que la mortalidad se incrementa con el deterioro de la capacidad de esfuerzo, con una supervivencia del 51% con consumo de oxígeno pico entre el 59-81% y del 28% con consumo de oxígeno inferior al 58%. El VO_2 máx es una variable independiente en el aumento de mortalidad y después de ajustar por diferentes factores de riesgo, el paciente con fibrosis quística con alta capacidad de esfuerzo tiene menos riesgo, hasta 3 veces menos, comparados con los que tienen baja capacidad. Este parámetro se muestra como el mejor factor pronóstico de mortalidad detrás de la colonización por pseudomonas.

e) Insuficiencia cardiaca crónica

Se ha demostrado consistentemente que el consumo de oxígeno pico tiene una importancia pronóstica en individuos con insuficiencia cardiaca crónica.

Un consumo de oxígeno superior a 14 ml/kg/min se asocia a una supervivencia a un año del 94% y a dos años del 84%, mientras que los pacientes con el consumo de oxígeno pico inferior a 14 ml/kg/min tienen tasas de supervivencia a uno y dos años de 47% y 32%, respectivamente.

Recientemente se ha desarrollado un gran interés por el uso de la pendiente de la relación entre la ventilación minuto y la producción de anhídrido carbónico (equivalente ventilatorio para el carbónico), en la evaluación pronóstica de los sujetos con insuficiencia cardiaca. Un aumento de este parámetro, sin enfermedad pulmonar concomitante, refleja normalmente un deterioro de la difusión de gas pulmonar o el desarrollo

de hipertensión pulmonar durante el ejercicio. Una pendiente de la relación superior a 34 es un factor pronóstico de mortalidad a un año significativamente mejor que el consumo de oxígeno pico, así como de ingresos hospitalarios. Esta capacidad de predicción aumenta aún más cuando sumamos ambos factores.

El test de 6 minutos se muestra como un potente factor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca. Una distancia de menos de 300 metros se asocia con una menor supervivencia libre de eventos.

El poder de predicción del SWT en los pacientes con fallo cardíaco parece ser mucho mejor que la del test de 6 minutos. En concreto, una distancia paseada en el SWT inferior a 450 metros identifica un grupo de pacientes con alto riesgo de sufrir eventos cardíacos mayores.

4ª Desencadenamiento de un evento fisiológico con valor diagnóstico

De todos es conocida la utilidad de la prueba de esfuerzo para el diagnóstico de diferentes alteraciones cardiológicas. Sin embargo, como método diagnóstico de enfermedad coronaria la prueba tiene una sensibilidad del 68% y una especificidad del 77% en el diagnóstico de cardiopatía isquémica, muy por debajo de otras pruebas, como la imagen de talio, la ecocardiografía de estrés o la PET.

La prueba es útil para el diagnóstico del broncoespasmo inducido por el ejercicio.

La prueba es positiva en el 70-80% de los pacientes con clínica de asma. La información disponible sugiere que una prueba de esfuerzo positiva es más específica para identificar asma que los medios químicos, pero poco sensible para identificar hiperreactividad leve. Con este fin puede ser útil como:

- Método diagnóstico: poco utilizado frente a los métodos farmacológicos (metacolina, histamina). Al ser un desencadenante natural, simple y reproducible, es un método seguro en niños y adultos jóvenes.
- Método diagnóstico de elección: cuando sea la única manifestación de la enfermedad.
- Control de la respuesta a fármacos: eficacia y grado de protección obtenido con nuevos fármacos.

5ª Valoración del impacto de una intervención terapéutica

La prueba se utiliza de forma habitual para comprobar la efectividad de los distintos tratamientos en

controlar la intolerancia al esfuerzo o para explicar su mecanismo de acción.

Así, puede ser capaz de poner en evidencia, cuando otras pruebas ya no lo son, por ejemplo, que la cirugía de reducción de volumen sigue siendo eficaz a los dos años de mantener una mejor ventilación o un menor espacio muerto frente a los que han realizado solo tratamiento médico habitual. Estos efectos difícilmente podrían ser detectados con otras pruebas en reposo.

Además, la prueba es especialmente útil para la indicación de oxigenoterapia solo durante el esfuerzo, con sistemas portátiles. En estos pacientes la utilización de la oxigenoterapia podría, entre otras cosas, mejorar la sintomatología y aumentar la capacidad de esfuerzo. Una saturación durante el ejercicio inferior al 88% o una caída superior al 4% se consideran clínicamente significativos, limitando la tolerancia al ejercicio y pueden suponer un riesgo potencial. La intensidad de la desaturación durante el ejercicio no se puede prever de las pruebas funcionales en reposo. Aunque la desaturación puede aparecer con cualquier tipo de ejercicio, las pruebas de marcha pueden ser más eficaces para producir desaturación que la prueba en cicloergómetro. Existe un grupo de pacientes que no sufren desaturaciones con el ejercicio. Otro grupo presentan desaturaciones con los dos tipos de pruebas. Pero hay un tercer grupo, de hasta el 28% de pacientes, que solo desaturan con el test de 6 minutos.

6ª Planificación y evaluación de los programas de rehabilitación física

Se utiliza en la valoración inicial del paciente, en la planificación del programa de entrenamiento más adecuado y en la evaluación de los resultados.

Aunque no existe un consenso general respecto a la intensidad del entrenamiento, una estrategia razonable es que se realice al menos a intensidad cercana al umbral láctico para conseguir un adecuado efecto entrenamiento.

7ª Medición objetiva y evaluación de la incapacidad laboral

La realización de la prueba de ejercicio parece ofrecer una valoración más objetiva de la capacidad para desarrollar un trabajo que las pruebas de función pulmonar en reposo.

Se utiliza fundamentalmente en casos de disociación entre la severidad de la sintomatología y la poca magnitud de la alteración de la función pulmonar en reposo.

Se considera a un paciente portador de una severa incapacidad cuando el $\text{VO}_2\text{máx}$ es inferior a 15 ml/kg/min o al 60% de sus teóricos⁽²⁸⁾.

8ª Trasplante pulmonar y cardiopulmonar

La prueba de esfuerzo se podría utilizar en la indicación y evaluación tanto del trasplante cardiaco como del pulmonar.

Ya hemos visto anteriormente la validez de la prueba como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con fallo cardiaco crónico. En base a ello se han establecido unos límites de parámetros de esfuerzo para poder indicar el trasplante cardiaco: niveles de consumo de oxígeno pico por debajo de 14 ml/kg/min o el equivalente ventilatorio para el carbónico superior a 34. Este nivel sería equivalente en las pruebas de marcha a 300 metros en el test de 6 minutos y 450 metros en el SWT.

Por desgracia, no existen unos límites tan precisos para el trasplante pulmonar, aunque se han barajado cifras parecidas. Hemos de recordar el índice BODE, donde está integrado el resultado del test de 6 minutos, que se está utilizando para indicar el trasplante en la EPOC en pacientes con puntuaciones superiores a 7.

En el caso de la fibrosis quística, se ha recomendado la reserva respiratoria a nivel del umbral láctico para indicar el trasplante pulmonar. Se ha observado que en pacientes con fibrosis quística en lista de espera para trasplante, un valor superior al 0.70 de este índice es altamente predictivo de mortalidad. Este parámetro tiene el mayor poder de predicción de mortalidad que el resto de pruebas funcionales y el uso de esta medida puede facilitar la priorización en la lista de trasplante, teniendo en cuenta el pobre poder discriminatorio del FEV_1 solo.

Hay que indicar que en los receptores del trasplante pulmonar, pese a la mejoría de la capacidad de esfuerzo durante el primer año del postoperatorio, el $\text{VO}_2\text{máx}$ permanece reducido al 40-60% de sus valores teóricos.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de trabajo de la SEPAR. Recomendaciones SEPAR nº 26: Normativa sobre la prueba de ejercicio cardiopulmonar. Barcelona: Ediciones Doyma; 1999.

- E.R.S. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eu Respir J*. 1997; 10: 2662-89.
- López J, Núñez MJ, Fernández A. Fisiología básica del ejercicio. En: Pino JM, García F, eds. Estudio de la función respiratoria. Pruebas de esfuerzo, 1ª ed. Sanitaria 2000. Gráficas ROAL; 2007. p. 7-50.
- Ortega F. Respuesta al ejercicio. En: Martín P, Ramos G, Sanchis J, eds. Medicina Respiratoria, 2ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 61-71.
- Prampetro PE. An analysis of the factors limiting maximal oxygen consumption in healthy subjects. *Chest*. 1992; 101: 188s-91s.
- O'Neill AV, Johnson DC. Transition from exercise to rest. Ventilatory and arterial blood gas responses. *Chest*. 1991; 99: 1145-50.
- O'Kroy J, Loy R, Coast JR. Pulmonary function changes following exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1992; 24: 1359-64.
- Casaburi R. Physiologic responses to training. *Clin Chest Med*. 1994; 15: 215-27.
- Puente L. Valoración clínica de la respuesta al ejercicio. En: Martín P, Ramos G, Sanchis J, eds. Medicina Respiratoria, 2ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 211-26.
- Yoshida T, Chida M, Ichioka M, et al. Effect of hypoxia on lactate variables during exercise. *J Human Ergol*. 1987; 16: 157.
- Brooks GA. Lactate production under fully aerobic conditions: The lactate shuttle during rest and exercise. *Fed Proc*. 1986; 45: 2924.
- Joint RL, Findley TW, Boda W, Daum MC. Therapeutic Exercise. En: DeLisa JA, ed. Rehabilitation Medicine. Principles and Practice. 2ª ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1993. p. 526-54.
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation, 2ª ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1994.
- Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lenario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary response to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999; 14: 1304-13.
- Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical exercise testing. *Clin Chest Med*. 2001; 22: 679-701.
- Puente L, Martínez Y. Pruebas de ejercicio. Pruebas máximas limitadas por síntomas. En: Burgos F, Casan P, eds. Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar (II). Barcelona: SEPAR; 2004. p. 64-99.
- Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129: S49-S50.
- Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131: 700-8.

19. Montemayor T, Ortega F, Sánchez Riera H. Valoración de la capacidad de esfuerzo en la EPOC. Revisión crítica de las pruebas de marcha. *Arch Bronconeumol.* 1999; 35 (Supl. 3): 34-9.
20. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 111-7.
21. Vilaró J. Pruebas de marcha de 6 minutos. Pruebas máximas limitadas por síntomas. En: Burgos F, Casan P, eds. *Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar (II).* Barcelona: SEPAR; 2004. p. 100-13.
22. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al; Six Minute Walk Distance Project (ALAT). The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J.* 2011; 37: 150-6.
23. Troosters T, Vilaró J, Ravinovich R, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002; 20: 564-9.
24. Singh SJ, Jones PW, Evans R, Morgan MDL. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax.* 2008; 63: 775-7.
25. Revall SM, Morgan MDL, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999; 54: 213-22.
26. Novoa NM, Rodríguez M, Gómez MT, Jiménez MF, Varela G. La prueba de escaleras limitada por altura podría sustituir a la prueba estándar en la evaluación funcional previa a la resección pulmonar. Estudio piloto. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 268-72.
27. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013; 143(Suppl): e166S-e190S
28. Ortega F, Montemayor T, Sánchez A, Cabello F, Castillo J. Role of cardiopulmonary exercise testing and the criteria used to determine disability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 747-51.

Calidad de vida aplicada a la Neumología

T. Elías Hernández, L. Marín Barrera, A. Solier López

INTRODUCCIÓN

El interés médico en la calidad de vida viene motivado por el hecho de que el paciente no solo desea vivir, sino vivir con las mejores condiciones posibles de salud. En nuestra sociedad está totalmente introducido el concepto de "calidad de vida relacionada con la salud" (CVRS) como una aproximación multidimensional que aborda todos los aspectos de cada individuo, y que nos permite conocer y tratar mejor a los enfermos. El término CVRS designa los juicios de valor que un paciente realiza acerca de las consecuencias de su enfermedad o su tratamiento, y la definiríamos como la evaluación del impacto que produce la enfermedad en la vida de la persona desde su propia perspectiva. De esta forma se incluyen, tanto aspectos físicos, como psicosociales ligados a la enfermedad, ya que se explora cómo se siente el paciente en relación a la enfermedad y a la limitación que esta le produce⁽¹⁾. Se trata, por tanto, de un concepto unipersonal, multideterminado (actitud frente a la vida, creencias, actividad laboral, etc.) y que no siempre coincide con las estimaciones realizadas por el médico. Estamos asistiendo a una mayor individualización de los objetivos terapéuticos, centrándonos en aspectos más relacionados con la calidad de vida y no solo con la supervivencia.

Para poder cuantificar estos aspectos se necesita desarrollar herramientas mediante las cuales el paciente nos haga llegar sus impresiones sobre la enfermedad. Actualmente estas herramientas se cono-

cen como "resultados reportados por el paciente" o PRO (*Patient Reported Outcomes*). Estos PRO están constituidos por cuestionarios que han seguido un complejo y detallado proceso de desarrollo y validación para asegurar que miden lo que realmente deben medir y que sus variaciones son cambios significativos en el estado del paciente.

INSTRUMENTOS DE MEDIDA DE LA CVRS

Los cuestionarios de calidad de vida son instrumentos diseñados para poder cuantificar el deterioro de la salud del paciente. Se trata de dar una puntuación que represente la distancia existente entre el estilo de vida actual del sujeto ligado a su enfermedad y el estilo de vida deseado.

Existen dos tipos de cuestionarios para evaluar la CVRS: genéricos y específicos. Los genéricos están diseñados para su empleo en pacientes con diferentes patologías, por lo que cumplen un amplio rango de dimensiones, permiten realizar comparaciones entre grupos de pacientes con distinta enfermedad y facilitan la detección de problemas o efectos inesperados. Como principal desventaja frente a los específicos encontramos su menor sensibilidad para detectar cambios. En la tabla 1 se exponen los cuestionarios genéricos más utilizados. Los cuestionarios específicos están especialmente diseñados para una determinada enfermedad o síntoma, por lo que son más sensibles en la detección de los efectos de las intervenciones terapéuticas. Además, son mejor aceptados por los

TABLA 1. Cuestionarios genéricos de calidad de vida relacionada con la salud.

| Instrumento | Autor | Nº ítems | Método de administración | Versión española |
|-------------|-------------------|----------|--|------------------|
| SF-36 | Ware JE | 36 | Autoadministrado | Sí |
| SF-12 | Schmidt S | 12 | Autoadministrado | Sí |
| NHP | Hunt SM | 38 | Autoadministrado Entrevista, teléfono | Sí |
| SIP | Wilson BS | 136 | Autoadministrado Entrevista, teléfono | Sí |
| EQ-5D | The EuroQoL Group | 5 | Autoadministrado Entrevista | Sí |
| QWB | Fanshel S | 22 | Entrevista | Sí |
| ISH | Van Schayc CP | 21 | Entrevista | – |
| MOS-20 | Stewart AL | 20 | Autoadministrado | – |

SF: Short Form Health Survey; NHP: Nottingham Health Profile; SIP: Sickness Impact Profile; EQ-5D: Euro-QoL de 5 dimensiones; QWB: Quality of Well-Being; ISH: Inventory of Subjective Health; MOS-20: Medical Outcomes Study-20.

pacientes, ya que incluyen solo aquellas dimensiones relevantes de su patología. En las tablas 2 y 3 se exponen los cuestionarios específicos utilizados en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, como la EPOC y el asma.

La mayoría de los cuestionarios de CVRS han sido desarrollados en países de habla inglesa. Para su utilización en España han de ser adaptados y valoradas las características métricas de la nueva versión, ya que si lo que se realiza es una simple traducción, es poco probable que la versión obtenida sea equivalente a la original. Se recomienda, por lo tanto, realizar una traducción directa e inversa, con un comité de expertos y un panel de pacientes.

Los cuestionarios de CVRS, tanto genéricos como específicos, que tienen una versión en español y que son utilizados con mayor frecuencia en nuestro medio se describen a continuación.

CUESTIONARIOS GENÉRICOS

Short Form Health Survey (SF-36 y SF 12)

El SF-36⁽²⁾ es un instrumento genérico que consta de 36 ítems que cubren ocho dimensiones del estado de salud: función física, función social, limitaciones del rol, problemas físicos, problemas emocionales, bienestar o salud mental, vitalidad, dolor, evaluación general de la salud y percepción de la salud general. Es un cuestionario autoadministrado que se realiza en

10-15 minutos. Para cada dimensión, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde el 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). Se calculan dos puntuaciones resumen: para la salud física y para la salud mental. Existen dos versiones: "versión estándar" sobre las cuatro semanas anteriores y "versión aguda" referente a la semana anterior.

A partir de la creación de las 2 dimensiones principales de la salud (física y mental), se desarrolló una versión reducida que consta de 12 ítems (SF-12)⁽³⁾. En este cuestionario se valoran estas dos dimensiones como puntuaciones únicas. El tiempo de realización es de 1-2 minutos. Es más adecuado para estudios poblacionales y permiten comparar pacientes de edad avanzada para estudiar los componentes físico y mental.

Sickness Impact Profile (SIP)

Es un cuestionario diseñado para pacientes con algún tipo de disfunción o discapacidad de moderada a grave provocada por una enfermedad⁽⁴⁾. Consta de 136 ítems agrupados en 12 categorías. De estas, 7 pueden agruparse en dos dimensiones, una física y otra psicosocial, y 5 son independientes. El paciente marca solo los ítems que describen su estado de salud en el día de hoy y que están relacionados con su enfermedad. Cada ítem tiene un valor relativo distinto que representa la preferencia de los individuos por un

TABLA 2. Cuestionarios específicos de calidad de vida relacionada con la salud para pacientes con EPOC.

| Instrumento | Autor | Nº ítems | Método de administración | Versión española |
|-------------|-----------------|----------|--------------------------------|------------------|
| AQ 30/20 | Barley EA | 30/20 | Autoadministrado | Sí |
| BPQ | Hyland ME | 10/30 | Autoadministrado | – |
| CCQ | Van der Molen | 10 | Autoadministrado | Sí |
| CRQ | Guyatt G | 20 | Entrevista | Sí |
| SF-CRQ | Tsai ChL | 8 | Entrevista | – |
| PFSDQ | Lareau S | 164 | Autoadministrado | – |
| PFSDQ-M | Lareau S | 40 | Autoadministrado | Sí |
| SGRQ | Jones PW | 20 | Autoadministrado Entrevista | Sí |
| SOLQ | Tu SP | 29 | Autoadministrado | – |
| QOL-RIQ | Maille | 55 | Autoadministrado | – |
| PFSS | Weaver | 35 | Autoadministrado | – |
| RQLQ | Stavem | 20 | Autoadministrado | – |
| CARS | Morimoto M | 12 | Autoadministrado | – |
| SRI | Windisch W | 49 | Autoadministrado | Sí |
| CAT | Jones PW | 8 | Autoadministrado | Sí |
| LOCPD | Mckenna SP | 22 | Autoadministrado Entrevista | Sí |
| GCSQ | Partridge MR | 2 | Autoadministrado | Sí |
| CDLM | Partridge MR | 6 | Autoadministrado | Sí |
| CAFS | Revicki DA | 12 | Autoadministrado | Sí |
| CASIS | Pokrzywinski RF | 7 | Autoadministrado | Sí |
| COPDSS | Eisner MD | 25 | Autoadministrado | Sí |

AQ 30/20: Airways Questionnaire 30/20; BPQ: Breathing Problems Questionnaire; CCQ: Clinical COPD Questionnaire; CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire; SF-CRQ: Short-Form Chronic Respiratory Disease Questionnaire; PFSDQ: Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire; PFSDQ-M: versión reducida del PFSDQ; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; SOLQ: Seattle Obstructive Lung Disease; QOL-RIQ: Quality of life for Respiratory Illness Questionnaire; PFSS: Pulmonary Functional Status Scale; RQLQ: Respiratory Quality of Life Questionnaire; CARS: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Activity Rating Scale. SRI: Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire; CAT: COPD Assessment Test; LOCPD: Living with COPD Questionnaire; GCSQ: Global Chest Symptoms Questionnaire in COPD; CDLM: Capacity of Daily Living During the Morning; CAFS: COPD and Asthma Fatigue Scale; CASIS: COPD and Asthma Sleep Impact Scales; COPDSS: COPD Severity Score.

determinado nivel de disfunción. La puntuación total se calcula sumando la puntuación de cada ítem. El cuestionario puede ser administrado por un entrevistador o autoadministrado (tiempo de administración unos 30 minutos).

Nottingham Health Profile (NHP)

Es un instrumento genérico para la medida del sufrimiento (distrés) físico, psicológico y social asociado a problemas médicos, sociales y emocionales⁽⁵⁾. Consta de dos partes. La primera comprende 38 ítems

pertenecientes a seis dimensiones de la salud: energía, dolor, movilidad física, relaciones emocionales, sueño y aislamiento social. Los ítems representan diferentes estados de salud. Los sujetos deben contestar para cada uno de ellos si son aplicables a su persona mediante respuesta "sí/no". La segunda parte consiste en 7 preguntas sobre la existencia de limitaciones a causa de la salud en siete actividades funcionales de la vida diaria: en el trabajo, las tareas domésticas, la vida social, la vida familiar, la vida sexual, las aficiones y el tiempo libre. Es autoadministrado en un tiempo

TABLA 3. Cuestionarios específicos de calidad de vida relacionada con la salud para pacientes adultos con asma.

| Instrumento | Autor | Nº ítems | Método de administración | Versión española |
|-------------|-----------------|----------|--|------------------|
| AAQ | Sibbald B | 31 | Autoadministrado | – |
| ABP | Hyland ME | 22 | Autoadministrado | – |
| ACQ | Juniper E | 7 | Autoadministrado | Sí |
| AQLQ-J | Juniper E | 32 | Autoadministrado Entrevista, Teléfono | Sí |
| MiniAQLQ-J | Juniper E | 15 | Autoadministrado | Sí |
| AQLQ-M | Marks GB | 20 | Autoadministrado | Sí |
| AQLQ-NAA | Gupahup GV | 19 | Autoadministrado | – |
| AQLQ-S | Marks GB | 20 | Autoadministrado | – |
| ASC | Kinsman R | 36 | Autoadministrado | Sí |
| ASES | Tobin DL | 80 | Autoadministrado | - |
| ASUI | Revicki DA | 11 | Autoadministrado | – |
| KASE-AQ | Winder JA | 60 | Autoadministrado | – |
| LWAAQ (AQ4) | Hyland ME | 68 | Autoadministrado | – |
| QLQ-asthma | Brown DT | 20 | Autoadministrado | – |
| SGRQ | Jones PW | 20 | Autoadministrado Entrevista | Sí |
| AIR | Letrait M | 63 | Autoadministrado | – |
| AQ 20/30 | Barley EA | 20-30 | Autoadministrado | Sí |
| Rhinasthma | Baiardini I | 30 | Autoadministrado | – |
| ACT | Bayliss M | 5 | Autoadministrado Entrevista | Sí |
| CAFS | Revicki DA | 12 | Autoadministrado | Sí |
| CASIS | Pokrzywinski RF | 7 | Autoadministrado | Sí |
| ALIS | Meads DM | 22 | Autoadministrado Entrevista | – |
| AQLQ12+ | Wyrwich KW | 32 | Autoadministrado | – |
| RAND-ACM | Lara M | 5 | Autoadministrado | Sí |

AAQ: Attitudes to Asthma Questionnaire; ABP: Asthma Bother Profile; ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; AQLQ-M: Asthma Quality of Life Questionnaire-Marks; AQLQ-NAA: Asthma Quality of Life Questionnaire for Native American Adults; AQLQ-S: Sydney Asthma Quality of Life Questionnaire; ASC: Asthma Symptom Checklist; ASES: Asthma Self-Efficacy Scale; ASUI: Asthma Symptom Utility Index; KASE- AQ: Knowledge, Attitude and Self-Efficacy Asthma Questionnaire; LWAAQ: Living With Asthma Questionnaire; QLQ-asthma: Quality of Life Questionnaire Asthma; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; AIR: Asthma Impact Record Index; AQ 30/20: Airways Questionnaire 30/20; ACT: Asthma Control Test; CAFS: COPD and Asthma Fatigue Scale; CASIS: COPD and Asthma Sleep Impact Scales; ALIS: Asthma Life Impact Scale; AQLQ12+: Asthma Quality of Life Questionnaire with standardized activities (12 and older); RAND-ACM: Asthma Control Measure

promedio de unos 10 minutos. Se puntúa en cada dimensión. Las respuestas positivas de cada dimensión se multiplican por el valor ponderal, se suman y se transforman en una puntuación de 0 (mejor estado) a 100 (peor estado). También se puede utilizar el porcentaje de respuestas positivas en cada dimensión.

EuroQol de 5 dimensiones (EQ-5D)

Es un cuestionario genérico que puede utilizarse tanto en individuos sanos como en pacientes con diversas patologías⁽⁶⁾. Es uno de los cuestionarios más utilizados para evaluar la calidad de vida y permite conocer el estado de salud de grupos de pacientes

específicos, así como analizar la efectividad de una intervención sanitaria. El propio sujeto valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) y luego mediante una escala visual analógica (EVA). El sistema descriptivo contiene 5 dimensiones de salud: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad y depresión. Cada una de ellas tiene 3 niveles de gravedad: sin problemas, algunos problemas, muchos problemas. Los niveles de gravedad se codifican con un 1, un 2 o un 3, respectivamente. La combinación de estos valores de todas las dimensiones generan un número de 5 dígitos con 234 combinaciones posibles de estado de salud, surgiendo de este modo el índice EuroQol. La escala EVA es una escala vertical de 20 cm que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) hasta 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella, el individuo debe marcar el punto de la línea vertical que mejor refleje su estado de salud global en el día que cumplimenta el cuestionario. El uso de EVA proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo de la autoevaluación personal del estado de salud del propio individuo. Se realiza en unos 3 minutos y puede ser autoadministrado o en presencia de un entrevistador.

CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS

The Chronic Respiratory Disease Questionnaire⁽⁷⁾ (CRQ)

Este cuestionario fue diseñado para cuantificar el impacto de los problemas de salud de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y, sobre todo, cuantificar los cambios tras una intervención terapéutica, que inicialmente fue la rehabilitación respiratoria. Con este cuestionario se valora la afectación física y psicoemocional de los pacientes con EPOC. Consta de 20 ítems divididos en cuatro áreas o dimensiones: disnea, fatiga, función emocional y control de la enfermedad. Cada ítem tiene una escala de respuesta tipo Likert con 7 posibilidades. Consta además de una lista de actividades que potencialmente pueden producir disnea, y que sirven de orientación al paciente para definir actividades de la vida diaria que le causan disnea, aunque el enfermo puede elegir otras. El cuestionario ha de ser administrado por un entrevistador entrenado. La primera entrevista es de 20-30 minutos de duración y las sucesivas de 15-20

minutos. El periodo mínimo entre dos entrevistas debe ser de 15 días. La puntuación de los ítems es sumatoria, expresada por áreas y en relación al número de ítems de cada una de ellas, obteniéndose un valor entre 1 y 7. Una puntuación alta traduce mejor función. El mayor inconveniente que presenta en la práctica es la necesidad de un entrevistador. Por este motivo, se ha diseñado una nueva versión autoadministrada⁽⁸⁾ (CRQ-SR) con la que se han obtenido resultados similares, si bien los autores desaconsejan que ambos instrumentos se utilicen indistintamente. El CRQ, tanto en su forma original como en su versión autoadministrada, fue diseñado y validado para su utilización en pacientes con EPOC en situación estable. Posteriormente se ha creado una forma corta y estandarizada del CRQ, el *Short-Form Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (SF-CRQ)⁽⁹⁾, que consta de 8 ítems y que valora el impacto de la agudización en la CVRS. Este cuestionario ha sido validado y ha demostrado ser un buen instrumento para valorar los cambios en la calidad de vida en un corto periodo de tiempo.

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)⁽¹⁰⁾

Es un cuestionario diseñado para cuantificar el impacto de la enfermedad de las vías aéreas en el estado de salud y el bienestar, percibido por los pacientes respiratorios (EPOC y asma). Al ser además un cuestionario sensible, refleja también los cambios en la actividad de la enfermedad. Consta de 50 ítems divididos en tres escalas: síntomas, actividad e impacto. Los ítems están formulados de dos formas diferentes: en forma de pregunta con 5 opciones de respuesta, de las que solo se puede elegir una; y en forma de frase con dos opciones sí/no. El cuestionario es preferentemente autoadministrado, aunque es aceptable también mediante entrevista personal. El tiempo promedio de realización es de 10 minutos. La puntuación se calcula para cada una de las escalas del cuestionario y también una puntuación global. El recorrido de todas ellas es desde 0 (no alteración de la calidad de vida) hasta 100 (máxima alteración de la calidad de vida). En el cálculo de la puntuación hay que tener en cuenta que se aplican pesos a las respuestas, por lo que el procedimiento es bastante complejo y se necesita la ayuda del ordenador. En este cuestionario, las puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida. Existen normas poblacionales de referencia

obtenidas en sujetos normales sin historia de enfermedad respiratoria en Inglaterra. En España, se han obtenido valores de referencia de la población general dentro del proyecto IBERPOC⁽¹¹⁾. Posteriormente se ha desarrollado y validado una versión mejorada de este cuestionario (SGRQ-C)⁽¹²⁾ para su aplicación en pacientes con EPOC, más corta, y que contiene lo mejor de los ítems originales.

The Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)⁽¹³⁾

Es un cuestionario de 32 ítems, disponible tanto para ser administrado por un entrevistador como en forma autoadministrada. Las preguntas corresponden a cuatro dimensiones de la salud: limitación de actividades habituales (11 ítems), síntomas (12 ítems), función emocional (5 ítems) y estímulos ambientales (4 ítems). Cinco de los ítems de limitación de las actividades o funciones son individualizados en cada paciente. Por ello, el paciente identifica aquellas cinco actividades en las que se ve más limitado por el asma en su vida cotidiana, primero de forma espontánea y después considerando una lista de actividades habituales que se les presenta como recordatorio. Las opciones de respuesta para cada ítem se sitúan en una escala equidistante de 7 puntos, donde 1 corresponde a la máxima discapacidad y 7 a la ausencia de discapacidad. Para cada paciente se obtiene una puntuación global, que es la media de todos los ítems, y una puntuación para cada dimensión, que es la media de los ítems correspondientes.

The Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI)⁽¹⁴⁾

Es un cuestionario multidimensional y específico para aplicar a pacientes afectados de diversas enfermedades respiratorias crónicas que producen insuficiencia respiratoria crónica grave. Se diseñó específicamente para pacientes en programas de ventilación mecánica domiciliaria, con buenas propiedades psicométricas. Es autoadministrado y está compuesto por 49 ítems que el sujeto califica, según su grado de acuerdo, en una escala original que va desde el grado 1 (totalmente falso) hasta el grado 5 (totalmente verdadero), teniendo en cuenta su estado de salud durante la última semana. Estos ítems recogen información sobre 7 aspectos o dimensiones de la CVRS (también llamados escalas): síntomas respiratorios (8 ítems),

función física (6 ítems), síntomas acompañantes y sueño (7 ítems), relaciones sociales (6 ítems), ansiedad (5 ítems), bienestar psicosocial (9 ítems) y función social (8 ítems). La puntuación de cada dimensión se obtiene según una transformación matemática que permite expresar las diferentes escalas en porcentajes. La puntuación final o escala suma se obtiene de la media aritmética del valor resultante de cada una de las escalas. Los valores altos indican una buena calidad de vida, y los bajos, una mala calidad de vida.

Airways Questionnaire 20 (AQ20)⁽¹⁵⁾

Es un cuestionario desarrollado para evaluar la calidad de vida de pacientes con enfermedades respiratorias obstructivas. Es autoadministrado y fácil de realizar (5 minutos). Consta de 20 ítems que se desarrollaron a partir de 5 instrumentos específicos para asma y EPOC, seleccionando aquellos ítems que mejor determinaban la percepción de salud de los pacientes. Los ítems presentan respuesta dicotómica (verdadero/no verdadero). La puntuación total de la escala es igual a la suma del número de preguntas con respuesta afirmativa con un intervalo que oscila entre 0 y 20, donde una mayor puntuación indica una peor calidad de vida del paciente.

COPD and Asthma Fatigue Scale (CAFS)⁽¹⁶⁾

Es un cuestionario desarrollado para evaluar el impacto de la fatiga en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como el asma y la EPOC. Es autoadministrado y sencillo de realizar para los pacientes (2-3 minutos). Consta de 12 ítems. Los síntomas de fatiga se valoran en una escala tipo Likert de 5 puntos, ordenados de menor a mayor frecuencia (puntuación de 1 a 5, respectivamente). La puntuación total de la escala es igual a la suma de la puntuación de cada ítem, que se debe transformar en un intervalo de 0 a 100, donde una mayor puntuación indica un mayor impacto de la fatiga en el paciente.

COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS)⁽¹⁷⁾

Este cuestionario ha sido desarrollado para evaluar el impacto de los problemas y los trastornos del sueño en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como el asma y la EPOC. Es autoadministrado y sencillo, con un tiempo de realización de 2-3 minutos. Consta de 7 ítems que se valoran en una escala

tipo Likert con 5 opciones que explora la frecuencia con la que acontecen ciertas situaciones y síntomas asociados a los problemas de sueño, ordenados de menor a mayor frecuencia. La puntuación total de la escala es igual a la suma de la puntuación de cada ítem, que se debe transformar en un intervalo de 0 a 100, donde una mayor puntuación indica un mayor impacto de la enfermedad en la calidad de sueño del paciente.

CVRS - EPOC

En la EPOC, como en otras enfermedades crónicas limitantes, las medidas fisiológicas de uso habitual en la evaluación de los pacientes no proporciona toda la información necesaria para conocer el estado de salud del paciente. La utilización de cuestionarios específicos de CVRS han demostrado que la correlación entre la calidad de vida y los parámetros de valoración objetiva no es muy buena, siendo mejor la correlación con la capacidad de ejercicio y el grado de disnea⁽¹⁸⁾. Es por esto por lo que la medida de la CVRS puede objetivar beneficios de una intervención terapéutica cuando esta no se acompaña de una mejoría de los parámetros fisiológicos, como es el caso de la rehabilitación respiratoria⁽¹⁹⁾; o que exista mejoría en los parámetros fisiológicos y no en la CVRS, como ocurre con la oxigenoterapia domiciliaria. En estos casos la información también es útil a la hora de planificar el tratamiento al enfermo.

En cuanto a los estudios comparativos entre cuestionarios específicos se ha visto que el CRQ y el SGRQ presentan propiedades métricas parecidas, aunque con resultados ligeramente mejores para el SGRQ en las propiedades discriminativas transversales⁽²⁰⁾. El AQ20 presentó propiedades paramétricas similares al CRQ y al SGRQ, pero con una mayor facilidad de administración y puntuación, por lo que lo haría más adecuado para su uso en la práctica clínica⁽²¹⁾. En pacientes con EPOC en situación de insuficiencia respiratoria crónica severa se han validado cuestionarios como el SRI⁽²²⁾ y el MRF-20⁽²³⁾, el primero más relacionado con la ansiedad-depresión, y el segundo con las actividades de la vida diaria.

Las guías de práctica clínica están incorporando la utilización de cuestionarios de calidad de vida para poder realizar una valoración multidimensional de la gravedad del paciente con EPOC. Así, GesEPOC incorpora en esta valoración la puntuación del cuestionario

COPD Assessment Test (CAT)⁽²⁴⁾. La guía GOLD 2013 ha introducido, además del CAT, el *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ)⁽²⁵⁾ para evaluar los síntomas y el impacto de la enfermedad.

CVRS - ASMA

Al igual que en otras patologías crónicas, los parámetros tradicionales utilizados para evaluar la gravedad de la enfermedad y su evolución temporal se correlacionan solo de forma discreta con la calidad de vida que realmente tiene el paciente⁽²⁶⁾. En el asma hay un hecho destacable importante y es que una proporción de pacientes presentan valores espirométricos cercanos a la normalidad y, aún así, el sujeto refiere un importante deterioro de su calidad de vida. Por tanto, no siempre una buena función pulmonar equivale a una buena calidad de vida⁽²⁷⁾, hecho que hay que tener en cuenta, sobre todo, a la hora de evaluar los resultados de cualquier intervención terapéutica.

La CVRS en los pacientes asmáticos puede evaluarse mediante cuestionarios genéricos⁽²⁸⁾ o específicos para enfermedades respiratorias, como el SGRQ^(28,29). Pero, debido a la variabilidad temporal característica del asma, parece más aconsejable utilizar cuestionarios específicos para esta enfermedad como el AQLQ-M o el AQLQ-J⁽³⁰⁾. El AQLQ-J ha mostrado ser reproducible en los pacientes estables, sensible a los cambios clínicos que aparecen de forma natural o como respuesta al tratamiento, y válido al correlacionarse adecuadamente con los parámetros clínicos y funcionales del control del asma. No obstante, cuando se compara el SGRQ con el AQLQ, no parece que uno sea mejor que el otro⁽³¹⁾.

Para facilitar y estandarizar la evaluación del control del asma se han desarrollado cuestionarios sencillos y fáciles de cumplimentar por el paciente, que han sido incluidos en las guías (Gema 4.0): el *Asthma Control Test* (ACT)⁽³²⁾ y el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)⁽³³⁾. El ACT tiene una validación más detallada que el ACQ para su uso en la práctica clínica diaria, con puntos de cortes bien definidos. Sin embargo, la fiabilidad de ambos cuestionarios para detectar asma bien controlada es escasa, por lo que no se deben utilizar como única herramienta de valoración del control.

CVRS - TOS CRÓNICA

La tos crónica, que es un síntoma bastante común en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas,

causa una considerable morbilidad, tanto física como psicológica. El síntoma físico es apreciable, pero su impacto psicosocial pasa desapercibido. El impacto que la tos tiene en la CVRS ha dado lugar a que se diseñen cuestionarios específicos de CVRS para valorar la severidad de este síntoma⁽³³⁾: *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ), *Cough-specific Quality of Life Questionnaire* (CQLQ), y *Chronic Cough Impact Questionnaire* (CCIQ). Existe una versión española del CQLQ que no ha sido validada.

CVRS - BRONQUIECTASIAS

Aunque las bronquiectasias constituyen una entidad propia, comparte algunos síntomas y algunas alteraciones fisiopatológicas de otras enfermedades que cursan con obstrucción crónica al flujo aéreo. Para el estudio de la CVRS en estos pacientes no se ha creado ningún cuestionario específico, sino que se han validado dos cuestionarios utilizados en otras patologías respiratorias crónicas: el *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ)⁽³⁴⁾ y el SGRQ. La versión española de este último cuestionario pone de manifiesto una buena consistencia interna y una buena capacidad para discriminar entre distintos niveles de gravedad⁽³⁵⁾.

CVRS - ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

Para esta patología se han validado cuestionarios, tanto genéricos como específicos para pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. De todos ellos, el SF-36 y el SGRQ son los que mejor se correlacionan con los parámetros clínicos y funcionales⁽³⁶⁾.

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática se han validado cuestionarios genéricos como el CRQ, SF-36, SGRQ^(37,38), QWB, WHOQOL-100 y CQLQ⁽³⁹⁾.

El SGRQ ha sido validado en pacientes con neumoconiosis, con enfermedad pulmonar intersticial secundaria a esclerosis sistémica y a sarcoidosis. Para la sarcoidosis, se ha desarrollado un cuestionario específico, el *King's Sarcoidosis Questionnaire* (KSQ)⁽⁴⁰⁾.

La versión española de estos cuestionarios no está validada para su uso en este tipo de pacientes.

CVRS - FIBROSIS QUÍSTICA

Se ha validado la versión española del SGRQ para pacientes adultos con FQ⁽⁴¹⁾ y se ha visto que este cuestionario discrimina muy bien entre los distintos grados de gravedad de la función pulmonar y que

presenta una adecuada consistencia interna, pero no contempla otros aspectos de la enfermedad. Para la FQ existe un cuestionario específico, el *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ)⁽⁴²⁾, con cuatro variantes: para adultos (48 ítems), para adolescentes (48 ítems), para niños (35 ítems) y para los padres (44 ítems). El cuestionario se puede realizar de forma autoadministrada o bien mediante un entrevistador. El CFQ ha sufrido diferentes modificaciones posteriores, convirtiéndose en su versión revisada (CFQR), que también ha sido traducida y validada en diferentes idiomas. Esta versión revisada también ha sido traducida al español y validada en nuestro medio (CFQR 14+ Spain)⁽⁴³⁾.

CVRS - SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DURANTE EL SUEÑO (SAHS)

Para esta patología tan prevalente también se han diseñado cuestionarios específicos para valorar la CVRS⁽⁴⁴⁾: el *Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index* (SAQLI), el *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* (FOSQ), el *Obstructive Sleep Apnea Patient-Oriented Severity Index* (OSAPOS) y el *Quebec Sleep Questionnaire* (QSQ). La elección de uno u otro cuestionario dependerá del aspecto concreto que se quiera valorar. De estos cuestionarios, solo el QSQ ha sido traducido al español y validado en nuestro medio⁽⁴⁵⁾.

CVRS - HIPERTENSIÓN PULMONAR

Para valorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hipertensión pulmonar se han utilizado cuestionarios genéricos, como el SF-36 y el EuroQol 5D⁽⁴⁶⁾. En ausencia de cuestionario específicos, el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), diseñado para pacientes con insuficiencia cardíaca, fue ligeramente modificado y validado en pacientes con hipertensión pulmonar^(47,48). Existe una versión española de este cuestionario. El *Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire* (LPH), adaptado del MLHFQ para pacientes con hipertensión pulmonar, ha sido validado también en pacientes con dicha patología⁽⁴⁹⁾. El primer cuestionario específico que se ha desarrollado y validado para evaluar la CVRS en pacientes con hipertensión pulmonar es el *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* (CAMPHOR)⁽⁵⁰⁾. Consta de 3 escalas para evaluar síntomas, funcionalidad y calidad de vida. Este cuestiona-

rio ha sido validado posteriormente en EEUU⁽⁵¹⁾. No tiene traducción española.

CVRS - TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP)

Para esta patología se ha desarrollado un cuestionario específico, el PEmb-QoL⁽⁵²⁾. Es autoadministrado y consta de 9 cuestiones, con un total de 38 ítems. Existe una versión española de dicho cuestionario.

INTERPRETACIÓN DE LAS PUNTUACIONES DE LA CVRS

Un aspecto de la medición de la CVRS es cómo interpretamos desde el punto de vista clínico las puntuaciones obtenidas y los cambios tras una intervención terapéutica.

En el caso de los cuestionarios específicos, la estrategia de interpretación más utilizada ha sido el concepto de "mínima diferencia clínicamente importante". Este concepto ha sido definido como "la mínima diferencia en una puntuación en una dimensión de interés que el paciente percibe como beneficiosa y que, en ausencia de efectos secundarios y/o excesivo coste económico, justificaría un cambio en el manejo clínico del paciente". En el caso del CRQ se considera una puntuación mínima de 0,5 por área como la que se relaciona con una diferencia notable para el paciente. En el SGRQ se considera clínicamente significativa una diferencia de 4 puntos. Para el *UCSD Shortness of Breath Questionnaire* (SOBQ)⁽⁵³⁾, cuestionario específico para pacientes con enfermedad pulmonar crónica, un cambio en 5 unidades en su puntuación significa que hay una mejoría clínicamente significativa. El CAT considera que una variación de 2 o más unidades puede indicar un cambio clínicamente significativo en el estado de salud. Para El CCQ, la mínima diferencia de puntuación que se asocia a un cambio clínicamente significativo en el estado de salud fue establecida por un cambio en la puntuación del 0,4 del valor inicial. Para el CDLM, la mínima diferencia clínicamente relevante es de 0,20 puntos. Para el ACT⁽⁵⁴⁾, la mínima diferencia clínicamente relevante es de 3 puntos.

La estrategia de interpretación más utilizada por los cuestionarios genéricos es la de utilizar normas poblacionales de referencia, que dan sentido a la puntuación obtenida al situarla a una determinada distancia respecto del valor medio esperado.

APLICABILIDAD DEL ESTUDIO DE LA CVRS

En la práctica clínica cada vez nos encontramos con más frecuencia una valoración de la CVRS⁽⁵⁵⁾. Esta valoración es útil para monitorizar el progreso de la enfermedad, evaluar la eficacia de intervenciones terapéuticas y facilitar la identificación de áreas especialmente afectadas o cambios que pudieran pasar inadvertidos en una visita habitual. No obstante, hay que tener en cuenta una serie de limitaciones a la hora de valorar la CVRS con los distintos instrumentos de medida. Una limitación sería, por ejemplo, la complejidad del cálculo de las puntuaciones (tal es el caso del SGRQ). A las limitaciones propias de cada cuestionario habría que añadir otras adicionales, como la dependencia de un nivel cognitivo adecuado, la influencia de los rasgos de personalidad en las respuestas o la rigidez de los periodos de referencia. Sin embargo, todas estas limitaciones no deben ser una justificación para dejar de realizar mediciones de la CVRS.

Las situaciones en las que están utilizando los cuestionarios de CVRS son las siguientes:

- Seguimiento epidemiológico de una población.
- Análisis de la respuesta a un tratamiento.
- Toma de decisiones sobre tratamientos poco eficaces desde el punto de vista fisiopatológico o, al contrario, eficaces pero con escasa mejoría subjetiva por parte del paciente.
- Análisis global del paciente, abarcando aspectos psicosociales.
- Análisis de las aspiraciones del paciente y su familia frente a una enfermedad o un tratamiento.

Para más información acerca de los instrumentos de medida de la CVRS podemos consultar en <http://www.proqolid.org>

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization División Of Mental Health. Quality of life assesement. WHO/MNH/PSF 94.1, Geneva: World Health Organization; 1994.
2. Alonso J, Prieto L, Antó JM. Versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36). Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1995; 104: 771-6.
3. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, et al. Normas de referencia para el cuestionario de salud SF-12, versión 2 basadas en población general de Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139: 613-25.
4. Badía X, Alonso J. Adaptación de una medida de la disfunción relacionada con la enfermedad: la versión

- española del Sickness Impact Profile. *Med Clin (Barc)*. 1994; 102: 90-5.
5. Alonso J, Antó JM, Moreno C. Spanish version of the Nottingham Health Profile: translation and preliminary validity. *Am J Public Health*. 1990; 80: 704-8.
 6. Badía X, Roset M, Monserrat S, et al. La versión española del Euro QoL: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112 (Supl 1): 79-85.
 7. Güell R, Casan P, Sangenís M, Sentís J, Morante F, Borrás JM, Guyatt G. Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Arch Bronconeumol*. 1995; 31: 202-210.
 8. Williams JEA, Singh SJ, Sewell L, Guyatt GH, Morgan MDL. Development of a self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR). *Thorax*. 2001; 56: 954-9.
 9. Tsai ChL, Hodder RV, Page JH, Cydulka RK, Rowe BH, Camargo CA. The Short-Form Chronic Respiratory Disease Questionnaire was valid, reliable, and responsive Quality of Life Instrument in acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61: 489-97.
 10. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades E, et al. Validity and reability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1160-6.
 11. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J*. 2002; 19: 405-13.
 12. Meguro M, Barley EA, Spencer S, Jones PW. Development and validation of an improved COPD-Specific version of the St. George Respiratory Questionnaire. *Chest*. 2007; 132: 456-63.
 13. Sanjuas C, Alonso J, Sanchis J, Casán P, Broquetas JM, Ferré PJ, et al. Cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma: la versión española del Asthma Quality of Life. *Arch Bronconeumol*. 1995; 31: 219-26.
 14. Lopez-Campos JL, Failde I, León A, Masa F, Barrot E, Benítez JM, et al. Calidad de vida relacionada con la salud de pacientes en programa de ventilación mecánica domiciliaria. La versión española del cuestionario SRI. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 588-93.
 15. Blanco-Aparicio M, Vázquez Rodríguez I, Verea-Hernando H. Adaptación transcultural al español del Airways Questionnaire 20 (AQ20), un cuestionario de calidad de vida abreviado para la evaluación clínica del asma y la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 24-9.
 16. Revicki DA, Meads DM, McKenna SP, et al. COPD and Asthma Fatigue Scale (CAFS): Development and Psychometric Assessment. *Health Qual Life Outcomes*. 2010; 1: 5-16.
 17. Miravilles M, Iriberrí M, Barrueto M, et al. Usefulness of the LCOVD, CAFS and CASIS scales in understanding the impact of COPD on patients. *Respiration*. 2013; 86: 190-200.
 18. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001; 56: 880-7.
 19. Elías Hernández MT, Montemayor Rubio T, Ortega Ruiz F, Sánchez Riera H, Sánchez Gil R, Castillo Gomez J. Results of a home-based training program for patients with COPD. *Chest*. 2000; 118: 106-14.
 20. Harper R, Brazier JE, Waterhouse JC, Walters SJ, Jones NMB, Howard P, et al. Comparison of outcome measures for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an outpatient setting. *Thorax*. 1997; 52: 879-87.
 21. Hajiro T, Nishimura K, Jones PW, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, et al. A novel, short and simple questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1874-8.
 22. Windisch W, Budweiser S, Heinemann F, Pfeifer M, Rzehaj P. The Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire was valid for COPD patients with severe chronic respiratory failure. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61: 848-53.
 23. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Kerstjens HAM, Wijkstra PJ. Health-related quality of life in COPD patients with chronic respiratory failure. *Eur Respir J*. 2008; 32: 379-86.
 24. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009; 34: 648-654.
 25. Van del Molen T, Willemse BWM, Schokker S, et al. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1: 13.
 26. Jones PW. Assessment of the impact of mild asthma in adults. *Eur Respir Rev*. 1996; 6: 57-60.
 27. Jones PW. Quality of life measurements in asthma. *Eur Respir J*. 1995; 8: 885-7.
 28. Sousa Pinto JM, Calvo Arenillas JL, Martín Noguera AM, et al. La calidad de vida de pacientes asmáticos evaluada por el WHOQOL-BREF y el SGRQ. *Fisioterapia*. 2010; 32: 116-22.
 29. Bae-YJ, Kim YS, Park CS, et al. Reliability and validity of the St George's Respiratory Questionnaire for Asma. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15: 966-71.
 30. Sanjuas C, Alonso J, Sanchis J, et al. The quality of life questionnaire with asthma patients: the Spanish version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Arch Bronconeumol*. 1995; 31 (5): 219-26.
 31. Sanjuas C, Alonso J, Prieto L, Ferrer M, Broquetas JM, Antó JM. Health-related quality of life in asthma: a comparison between St George's Respiratory Questionnaire and the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Qual Life Res*. 2002; 11: 729-38.
 32. Vega JM, Badía X, Badiola C, et al. Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007; 44: 867-72.
 33. Olaguibel J, Vega J, Sastre J, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire (ACQ). *Allergy*. 2006; 61(Suppl 2): 124.

33. Brihnall K, Jayaraman B, Birring SS. Quality of life and psychosocial aspects of cough. *Lung*. 2008; 186S: S55-8.
34. Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, et al. Validation of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009; 34: 125-31.
35. Martínez García MA, Perpiñá Tordera M, Román Sánchez P, Soler Cataluña JJ. Consistencia interna y validez de la versión española del St. George's Respiratory Questionnaire para su uso en pacientes afectados de bronquiectasias en pacientes clínicamente estables. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 110-7.
36. Chang JA, Urtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2000; 118: 275.
37. Swigris JJ, Gould MK, Wilson SR. Health-related quality of life among patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 127: 284-94.
38. Swigris JJ, Brown KK, Berh J, et al. The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF. *Respir Med*. 2010; 104: 296-304.
39. Lechtzin N, Hilliard ME, Horton MR. Validation of the cough quality of life questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013; 143: 1745-9.
40. Patel AS, Siegert RJ, Creamer D, et al. The development and validation of the King's Sarcoidosis Questionnaire for the assessment of health status. *Thorax*. 2013; 68: 57-65.
41. Padilla A, Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, Plata AJ, Gaspar I, Pérez-Frias J. Validez y fiabilidad del Cuestionario Respiratorio de St. George en población adulta con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 205-211.
42. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs JM. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual Life Res*. 2003; 12: 63-76.
43. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, et al. Validación de la versión española del cuestionario revisado de calidad de vida para fibrosis quística en adolescentes y adultos (CFQR 14+ Spain). *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 165-75.
44. Stucki A, Cieza A, Schurmans MM, Ustun B, Stucki G, Gradinger F, Partinen M. Content comparison of health-related quality of life instruments for obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2008; 9: 199-206.
45. Catalán P, Martínez A, Herrejón A, et al. Consistencia interna y validez del cuestionario de calidad de vida específico para el síndrome de apnea-hipopneas del sueño Quebec Sleep Questionnaire. *Arch Bronconeumol*. 2012; 8: 107-13.
46. Román A, Barberá JA, Castilo MJ, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en una cohorte nacional de pacientes con Hipertensión arterial pulmonar e Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 181-8.
47. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, Ulrich S, Maggiorini M, Jenni R, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J*. 2006; 28: 808e15.
48. Zlupko M, Harhay MO, Gallop R, et al. Evaluation of disease specific health-related quality of life in patients with arterial pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2008; 102: 1431-8.
49. Bonner N, Abetz L, Meunier J, et al. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 11: 161.
50. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, et al. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res*. 2006; 15: 103-15.
51. Gombert-Maitland M, Thenaphan T, Rizvi K, et al. United States validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). *J Heart Lung Transpl*. 2008; 27: 124-30.
52. Cohn DM, Nelis EA, Busweiler LA, Kaptein AA, Middeldorp S. Quality of life after pulmonary embolism. Validation of the PEmb_QoL questionnaire. *J Thrombosis and Hemostasis*. 2009; 7: 1044-6.
53. Kupferberg DH, Kaplan RM, Slymen DJ, Ries AL. Minimal Clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005; 25: 330-7.
54. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, et al. The minimally importance difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 719-23.
55. Kaplan RM, Ries AL. Quality of life as an outcome measure in pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005; 25: 321-31.

Broncoscopia diagnóstica. Requisitos, sedación y técnicas

N. Reyes Núñez, E. Luque Crespo, J. Santos Morano, I. Alfageme Michavila

BRONCOSCOPIA CONVENCIONAL

Introducción

La broncoscopia (BC) ha sido uno de los avances más significativos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades respiratorias y se considera una herramienta esencial en la neumología. Las ventajas del broncoscopio flexible (BF) sobre el rígido (BR) incluyen la mayor visión del árbol traqueobronquial, su mayor facilidad de manejo y el poder prescindir de la anestesia general para su empleo. Es un procedimiento, bien tolerado, con muy baja tasa de complicaciones graves, y muy baja mortalidad (1,1% y 0,02%, respectivamente) en una serie de 20.986 pacientes⁽¹⁾ pudiéndose realizar con seguridad de forma ambulatoria.

Indicaciones

La BF permite la toma de muestras del árbol respiratorio y se emplea en situaciones clínicas muy diversas tanto diagnósticas, como terapéuticas y que se recogen en la tabla 1.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas para la realización de una BC son escasas, siempre debe hacerse una valoración riesgo-beneficio en cada enfermo antes de considerar la contraindicación de esta técnica. Hay situaciones consideradas de alto riesgo como las arritmias graves en las 4 semanas siguientes a un infarto agudo de miocardio y si hay angina inestable;

en los casos de hipoxemia refractaria; cuando existan coagulopatías no controladas; en insuficiencia renal grave y en enfermos no colaboradores. La ausencia del consentimiento informado por escrito es una contraindicación para la BC, excepto en casos de emergencia.

Instrumentación

1. Fibrobronoscopios (BF) y Videobronoscopios (VBF)

El BF es un instrumento flexible, de una longitud de 50-60 cm fabricado con haces de fibra óptica, encastrados en una cubierta de vinilo, conectado a una fuente de luz. En su interior tiene un canal de trabajo y los últimos 2,5 cm. del BF son de angulación dirigitible. En adultos suelen utilizarse con diámetro externo de 5,2 a 6 mm, y un canal de trabajo de 2,0 a 2,8 mm respectivamente. Los VBF tienen un chip digital en el extremo distal que transmite la imagen a un procesador de vídeo para su exhibición en un monitor externo.

Hay BF portátiles que llevan una pequeña pantalla incorporada al cabezal, con una batería que suministra la energía necesaria para poder prescindir de una fuente de luz; especialmente útiles para exploraciones fuera de la unidad de endoscopia, como en la UCI, urgencias o quirófanos.

2. Requerimientos de material

Las necesidades de infraestructura y material necesarias para una unidad de endoscopia respiratoria dependen del nivel de complejidad de las explo-

TABLA 1. Indicaciones de la BF.

| A. Broncoscopia diagnóstica | |
|--|--|
| Valoración signos y síntomas | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Disfonía • Hemoptisis • Disnea o sibilancias no justificados • Asma de comienzo súbito • Síndrome de vena cava • Tos inexplicable persistente • Parálisis diafrágmatica | |
| Valoración de enfermedad endobronquial | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tumor • Cuerpo extraño • Fístula • Tapón mucoso • Citología de esputo sospechosa de malignidad | |
| Valoración de radiografía de tórax alterada | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Masa pulmonar • Infiltrado pulmonar focal o difuso • Atelectasia pulmonar • Derrame pleural • Parálisis frénica unilateral • Neumotórax persistente | |
| Diagnóstico microbiológico de infecciones respiratorias | |
| <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes inmunodeprimidos • En no inmunodeprimidos | |
| Valoración de vías respiratorias altas | |
| Valoración de adenopatías mediastínicas con/sin EBUS | |
| Monitorización de enfermedad conocida | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante pulmonar • Estadificación del cáncer de pulmón • Evaluación de la respuesta al tratamiento de un cáncer de pulmón • Neoplasia de esófago | |
| En Unidades de Cuidados Intensivos | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Problemas asociados al tubo orotraqueal • Infecciones en pacientes con ventilación invasiva | |
| B. Broncoscopia terapéutica | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Aspiración de secreciones • Extracción de un cuerpo extraño • Desobstrucción de la vía aérea central en casos seleccionados • Intubación difícil • Lavado terapéutico (proteinosis alveolar pulmonar) • Inyección intralesional | |

raciones que allí se realicen y han sido establecidas por la SEPAR⁽²⁾. Una unidad básica debe disponer

como mínimo de: 3 BF o VBF, una fuente de luz fría, procesador de imágenes y pantalla. El material accesorio incluye una camilla de exploración, carro auxiliar móvil para el material, bandejas intermediarias entre el operador y el asistente, armarios para almacén de broncoscopios (que permita la posición vertical de los mismos para mantener el canal interno seco), carro de parada, posibilidad de colocar un drenaje torácico. Toma de oxígeno y aspiración centrales. Visualizador de imágenes radiográficas, microondas y frigorífico para congelar suero. Monitor que permita SapO₂, medida de TA y ECG.

El material fungible consiste en pinzas de biopsia, cepillos de citología y microbiología, agujas de punción transbronquial, catéteres-sonda y catéteres con balón para taponamiento bronquial. Excepto las pinzas de biopsia que pueden ser reutilizables, el resto del material ha de ser de un solo uso.

El personal que participa en la exploración debe utilizar ropa protectora incluyendo bata, guantes, mascarilla y gafas. Debe haber extractor de aire independiente del sistema de aire acondicionado del centro o bien sala con presión negativa para casos de infecciones contagiosas

Equipo de trabajo y sala de endoscopia

Además del neumólogo, se precisan dos asistentes, uno de ellos enfermera cualificada. El espacio físico dedicado a la BC debe incluir: sala para la preparación y recuperación del paciente que permita una cierta privacidad; un área de trabajo para realizar el procedimiento con suficiente espacio para maniobrar, un área de limpieza y mantenimiento con buena ventilación, una zona de almacén, un vestidor-aseo y un despacho médico para la valoración de las historias clínicas. La localización de la unidad es conveniente que esté próxima al área de hospitalización de Neumología y cuidados respiratorios intermedios, UCI y quirófanos.

Preparación, información y consentimiento

Antes de realizar una BF es necesario disponer de la historia clínica del paciente para poder precisar los objetivos de la exploración. Es necesaria una Rx de tórax reciente y preferiblemente una tomografía axial computarizada (TAC) torácica. Las pruebas de función pulmonar o la gasometría arterial, solo serán necesarias en casos de sospecha de grave alteración

TABLA 2. Fármacos más usados en la sedación.

| Fármaco | Dosis | Inicio de acción | Duración | Antagonista |
|-----------------|--|------------------|-----------|-------------|
| Sedantes | | | | |
| Midazolam | 0,07 mg/kg* | 1-5 min | 90 min | Flumazenilo |
| Propofol | 0,5-1 mg/kg en 1-5 min + perfusión a 1,5-4,5 mg/kg/h o bolos de 10-20 mg | < 1 min | 30 min | |
| Opiáceos | | | | |
| Fentanilo | 1ª dosis: 0,05-0,10 mg + dosis repetidas cada 2-3 min | 3-5 min | 40-60 min | Naloxona |

*Comenzar con dosis de 1,5-2,5 mg e incrementar 1 mg/3 min.

funcional respiratoria. Los pacientes con asma bronquial deben premedicarse con un broncodilatador antes de la prueba.

En pacientes con tratamiento anticoagulante o antiagregante no hay consenso. En tratamientos con heparina, basta suspender la última dosis previa a la exploración, en los casos de anticoagulación con dicumarínicos, las guías actuales⁽³⁾ recomiendan terapia puente (suspensión del dicumarínico 2 días antes de la exploración y sustituirlo por heparina de bajo peso molecular) en pacientes con alto riesgo de trombosis tales como prótesis mitral, válvula protésica cardíaca con fibrilación auricular, fibrilación auricular y estenosis mitral y en pacientes con reciente episodio de trombosis venosa en los tres meses previos. Los nuevos anticoagulantes, como el rivaroxabán, apixabán y dabigatran, deben suspenderse 24 horas antes de la BC. Los antiagregantes no aspirina, como clopidogrel, deben suspenderse 7 días antes y pueden sustituirse por 100 mg/día de AAS.

Es necesario un periodo de ayuno de sólidos en las 4 horas previas a la realización de la exploración y pueden permitirse líquidos hasta 2 horas antes del examen; de igual forma, hay que recordar al paciente mantener el ayuno de dos a tres horas tras la BC debido a la anestesia de la vía aérea superior y el riesgo de aspiración.

No se recomienda de forma rutinaria la profilaxis antibiótica para endocarditis previa a la realización de una BC, aunque sí para la BC rígida. Sin embargo, se consideran pacientes con alto riesgo los portadores de valvulopatías izquierdas, válvulas cardíacas artificiales, cardiopatías congénitas cianóticas, historia previa de endocarditis, fístulas arteriovenosas, o dispositivos intravasculares.

Premedicación, sedación, analgesia y monitorización

Se debe canalizar una vena periférica en todo enfermo antes de administrar la sedación, que se mantendrá hasta el final del periodo de recuperación. La atropina se ha empleado tradicionalmente como antisialogogo, para prevenir las reacciones vagales y por su efecto broncodilatador, los últimos estudios no la recomiendan de forma rutinaria.

La sedación se ha hecho imprescindible tanto para la mejor tolerancia del paciente como para la mayor comodidad del endoscopista. Los efectos de la sedación son la amnesia anterógrada, la relajación y la mayor cooperación del paciente. Se prefiere la "sedación consciente" en la que el paciente responde a estímulos verbales o táctiles. Los fármacos, dosis, duración, vía de administración y antagonistas se recogen en la tabla 2. Se recomienda la asociación de un sedante con un analgésico⁽³⁾. La monitorización habitual debe incluir SapO₂, con la finalidad de mantener una SapO₂ igual o mayor a 90%, la monitorización cardíaca debe considerarse en caso de pacientes con historia de cardiopatía grave o en casos en que persista la hipoxemia a pesar de la oxigenoterapia.

Anestesia tópica

Es necesaria la anestesia local de la vía aérea. La lidocaína tópica es el anestésico local más seguro para las vías respiratorias⁽³⁾. La anestesia de las fosas nasales puede realizarse con spray o gel de lidocaína al 2% o 4%, La orofaringe se anestesia con un spray al 10% o con nebulizaciones de lidocaína al 4 o 5%. Para la anestesia de las cuerdas puede utilizarse la nebulización, la administración de uno o varios bolos de lidocaína al 2% o 5% o la instilación transcricotiroi-

dea con 1 ml de lidocaína al 5%, lo que consigue una anestesia excelente de las cuerdas y de la tráquea⁽⁴⁾. Una vez en el árbol bronquial, se debe anestésiar a demanda con bolos de lidocaína de 2 ml al 2%, sin superar la dosis de 8 mg/kg en adultos (29 ml de una solución al 2% para un paciente de unos 70 kg), aunque son posibles los efectos tóxicos derivados de la absorción intrabronquial de la lidocaína, incluso con dosis más elevadas los niveles séricos son mínimos⁽⁵⁾.

Vías de inserción y exploración del árbol bronquial

La vía de inserción preferida es la vía nasal, previa anestesia tópica de una de las fosas nasales a través del meato medio. La vía oral precisa del uso de un abre bocas rígido que proteja el instrumento de posibles mordeduras. Una vez atravesada la glotis, debe realizarse una exploración completa sistemática de ambos árboles bronquiales, empezando por el presuntamente sano, incluyendo la búsqueda de anomalías estructurales y dinámicas, que se resumen en la tabla 3.

Técnicas complementarias a la exploración

Uno de los principales objetivos de la BC es la obtención de muestras para su estudio microbiológico, histológico, citológico y recientemente inmunológico y genético.

Las diferentes técnicas diagnósticas se describen a continuación:

1. Broncoaspirado (BAS)

Es la técnica más sencilla de la que disponemos y la menos rentable, consiste en aspirar las secreciones bronquiales directamente o tras instilar suero fisiológico. La muestra que se obtiene es, por tanto, una mezcla en proporciones variables de secreciones, suero y anestésico local. Su rentabilidad es muy baja y variable, según las series y la patología a estudiar, entre el 27 y el 90%⁽⁶⁾.

2. Biopsia bronquial (BB)

Consiste en la obtención de muestras procedentes de una alteración endobronquial o de la mucosa bronquial. Se obtiene material de gran calidad para estudio histológico, inmunohistoquímico, y de biología molecular. La rentabilidad diagnóstica global alcanza el

88% (oscila entre un 51-97%)⁽⁶⁾. Se recomienda la toma de entre 4 y 6 muestras para alcanzar el máximo rendimiento.

3. Biopsia transbronquial (BTB)

Consiste en obtener una muestra de tejido pulmonar a través del BF. Está indicada en el diagnóstico de enfermedades pulmonares difusas y patologías localizadas que afectan al tejido pulmonar. La utilización de control fluoroscópico no es imprescindible, aunque sí útil para localizar mejor la zona que se pretende biopsiar, controlar la posición de la pinza y detectar complicaciones inmediatas. Se recomienda para las neumopatías difusas obtener entre 3 y 6 biopsias pulmonares. La principal limitación de la BTB es el rendimiento diagnóstico que varía según la sospecha clínica. Es la técnica con mayor riesgo de complicaciones. Suele recomendarse una radiografía de tórax tras el procedimiento para descartar complicaciones, aunque algunos solo lo recomiendan en caso de aparecer dolor torácico o disnea tras la exploración.

Recientemente se han introducido las criosondas para la realización de la BTB, precisan control radioscópico, anestesia general y tienen mayor riesgo de sangrado, aunque las muestras obtenidas son de mayor tamaño y calidad.

4. Cepillo telescópico ocluido (CTO)

Se utiliza para la obtención de muestras microbiológicas estériles del árbol bronquial sin contaminación de las vías aéreas altas o del BF. El cepillo consiste en un catéter con una doble funda y un tapón distal que previene la contaminación del catéter y del cepillo antes de la toma de muestras. El tapón se disuelve sin consecuencias al ser expulsado. Una vez obtenida la muestra, se limpia la funda con alcohol al 70% y se corta el cepillo con una tijera estéril, depositándolo en un tubo estéril con 1 ml de suero salino estéril, para realizar cultivo cuantitativo.

5. Lavado broncoalveolar (BAL)

El BAL consiste en instilar en un segmento pulmonar unos 150 a 200 cc de suero fisiológico en emboladas de 50 ml; se obtiene un fluido representativo de los componentes celulares y acelulares de los alvéolos e indirectamente del intersticio pulmonar; en casos de enfermedad difusa se prefiere el bronquio LM o llingula y en caso de enfermedad localizada se

| TABLA 3. Alteraciones endobronquiales elementales. | | |
|--|---|--|
| Alteración | Tipo de alteración | Posible diagnóstico |
| Coloración de la mucosa | Anormalmente pálida | Anemia, asma |
| | Rojo vivo uniforme | Inflamación, cardiopatía |
| | Rojo vivo localizado | Inflamación, neoplasia |
| | Negruzco | Antracosis, metástasis de melanoma |
| Alteraciones de la movilidad bronquial | Disminuida generalizada | Enfisema, paquipleuritis |
| | Disminuida localizada | Postinflamatoria, neoplásica |
| | Colapso espiratorio distal | EPOC |
| | Colapso espiratorio central | Traqueobroncomalacia |
| Secreción | Valorar cantidad escasa o moderada | |
| | Valorar localización difusa o predominante | |
| | Valorar características: • Serosa • Mucosa • Mucopurulenta • Caseum | Asma, edema, EPOC, postcirugía Bronquiectasias Tuberculosis |
| | Valorar olor (fetidez) | Infección por anaerobios |
| Grosor de la pared | | |
| <i>Engrosamiento carinas</i> | | |
| <i>Desaparición relieve cartílagos</i> | <ul style="list-style-type: none"> Discreto: borramiento incompleto de relieve de cartílagos Moderado: borramiento completo + ligera ↓ calibre bronquial Importante: ↓ franca de luz | |
| <i>Disminución luz bronquial</i> | Imposible ver bronquios segmentarios | |
| Grados de infiltración mucosa (según sospecha malignidad) | | |
| Baja | Intermedia | Alta |
| 1 de las siguientes: • Pérdida de brillo localizada • ↑ de grosor liso/uniforme • ↑ vascularización local | ≥ 2 de las siguientes: • ↑ grosor mucosa • Superficie irregular • Enrojecimiento local • "Stop" de pliegues • Estenosis bronquial | ≥ 3 de las descritas en la anterior |
| Características endoscópicas de los distintos tipos de masa | | |
| Sospecha de benignidad | Sospecha de baja malignidad | Sospecha de alta malignidad |
| Coloración rosada. Superficie lisa | Coloración rosada. Superficie granulosa ("fresa") | Coloración irregular. Superficie irregular, mamelonada con zonas "blancas" |

realiza en la zona afecta. Es conveniente controlar la aspiración para no colapsar el bronquio y poder obtener más cantidad de líquido, procurando mantener la aspiración alrededor de 20 cm de H₂O, aunque puede variar según el paciente. El BAL es una técnica bien tolerada con escasa morbilidad. Los efectos indeseables suelen ser la aparición de densidades alveolares

transitorias en el territorio del BAL, disminución de la PaO₂ y fiebre.

6. Punción aspiración transbronquial (PATB) "a ciegas"

La PATB es una técnica que permite la obtención de muestras citológicas o histológicas de lesiones

TABLA 4. Complicaciones de la broncoscopia flexible.

| Tipo de complicación | Manejo |
|--|---|
| 1. Alteración en la fisiología respiratoria | |
| Hipoxia | O ₂ suplementario |
| Hipercapnia | Aspiración de secreciones, ajustar líquido de BAL, disminuir tiempo de exploración |
| Arritmias | O ₂ suplementario, atropina (si existe bradicardia), adecuada anestesia tópica |
| Laringoespasma/broncoespasmo | Adecuada anestesia tópica, broncodilatador inhalado |
| 2. Bacteriológicas | |
| Infección cruzada | Adecuada protección del personal, limpieza, desinfección y esterilización del instrumento |
| Bacteriemia transitoria/sepsis | Profilaxis de endocarditis y antibioterapia en pacientes de alto riesgo |
| 3. Mecánicas | |
| Epistaxis | Taponamiento nasal y/o instilación de adrenalina tópica |
| Lesiones en la mucosa | Evitar aspiración vigorosa y fija bronquial |
| Hemoptisis | Lavados con suero fisiológico frío o con alícuotas de 2-3 ml de adrenalina 1:1.000 (1 ml en 20 ml de suero fisiológico) |
| Neumotórax | Retirada del instrumento y manejo del mismo |
| 4. Anestésicas | |
| Hipoventilación-apneas | Ventilación con ambú y reversión con antídotos |
| Neurológicas, arritmias | Limitar la dosis de lidocaína |

adyacentes al árbol traqueobronquial. Hay comercializadas agujas de 20-22G, con las que obtenemos muestras citológicas, y de 19G, que permiten obtener cilindros para estudio histológico. Siempre deben usarse agujas retráctiles, protegidas dentro de una vaina semiflexible con extremo distal metálico, para evitar perforar el canal de trabajo del broncoscopio. Su indicación principal es el estudio de adenopatías o masas mediastínicas, debiendo ser la primera técnica a realizar. En caso de lesiones endobronquiales con infiltración submucosa, lesiones peribronquiales con compresión extrínseca o lesiones necróticas, superan en rentabilidad a la BB⁽⁷⁾.

Complicaciones

La BC realizada en las condiciones y entorno antes mencionado, es un procedimiento bien tolerado y de bajo riesgo. En un estudio retrospectivo que incluyó a 23.862 pacientes⁽⁸⁾, la mortalidad fue del 0,013%, y el porcentaje de complicaciones severas fue del 0,6%. En la tabla 4 se describen las complicaciones más frecuentes y su manejo.

Documentación

Se debe recoger tras cada procedimiento un registro que incluya como mínimo el nombre del paciente, el número de historia clínica, broncoscopio utilizado, nombre de las personas que asisten en el procedimiento (médico broncoscopista, enfermera/o, auxiliar), el resultado detallado de la exploración, incluyendo los fármacos y dosis empleados en la sedación, los procedimientos de obtención de muestras y las complicaciones.

Control de la infección y mantenimiento

1. Procesado de los instrumentos

Actualmente, el lavado y desinfección de los instrumentos que no son desechables se realiza en una primera fase de forma manual con un detergente antiséptico o enzimático, seguido de un procesado automático que incluye la comprobación de su integridad, limpieza, desinfección y esterilización en caso de ser necesario. La limpieza del BF debe llevarse a cabo por personal cualificado y entrenado, en la habitación disponible a tal efecto, y debe efectuarse

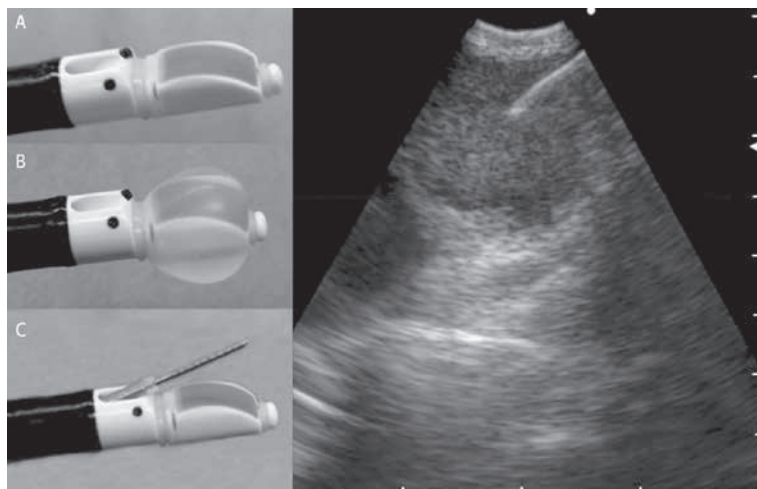


Figura 1. EBUS sectorial con la aguja de punción (EBUS-TBNA).

nada más terminar el procedimiento. Los BF y VBF se consideran material semicrítico (en contacto con mucosas, cavidades no estériles o piel no intacta) y deben someterse a un proceso de desinfección de alto nivel después de cada uso. Los productos utilizados en la desinfección y esterilización suelen ser derivados del glutaraldehído que es tóxico e irritante para el personal que lo emplea y más recientemente ácido peracético que es menos irritante. El instrumental que penetra en los tejidos, las cavidades estériles o los territorios vasculares se denomina crítico y debe ser desechable.

2. Mantenimiento

Los BF son instrumentos costosos y frágiles que requieren un manejo cuidadoso que permita garantizar su función el mayor tiempo posible. Deben guardarse secos, siempre en posición vertical recta para prevenir el desarrollo de angulaciones del eje, en un armario bien ventilado y evitando la luz solar directa, la humedad elevada, las temperaturas extremas o la radiación. Son obligados los controles bacteriológicos del BF para ofrecer la máxima garantía, aunque su periodicidad no está bien establecida

ECOBRONCOSCOPÍA (EBUS)

La EBUS es una técnica que se ha convertido en una herramienta indispensable en las unidades de endoscopia y el estudio de la patología respiratoria.

Hay dos tipos de ecobroncoscopios: sectorial o lineal (EBUS sectorial) y radial (EBUS radial). Ambas

técnicas permiten la visualización de estructuras adyacentes a la vía aérea (EBUS sectorial) o en el interior de la misma (EBUS radial) mediante la utilización de ultrasonidos. Los tipos de transductores utilizados son diferentes en cada uno de ellos así como sus indicaciones desde el punto de vista clínico.

EBUS sectorial

La EBUS sectorial es similar a un VBF convencional que en su extremo distal presenta un transductor ecográfico curvilíneo que nos permite la visualización de aquellas estructuras que se encuentren adyacentes a la vía aérea y su punción y aspiración con aguja (EBUS-TBNA) con visión en tiempo real (Fig. 1). El rango de escaneo de este procesador puede oscilar entre 2 y 9 cm, dependiendo de la diana. Se recomienda usar el rango de 4 cm, ya que es donde los ganglios hiliares y mediastínicos y las principales estructuras vasculares se visualizan mejor. La EBUS-TBNA permite obtener una muestra de los ganglios hiliares y mediastínicos⁽⁹⁾. La EBUS sectorial permite acceder a las regiones ganglionares paratraqueales altas (2R, 2L, 3P), paratraqueales bajas (4R, 4L), subcarinales, hiliares (10R, 10L), interlobares (11R, 11L) y lobares (12R, 12L). Para la estadificación del cáncer de pulmón mediante EBUS-TBNA hay que comenzar por aquellas estaciones ganglionares que confieran un estadio más avanzado, es decir, de N3 a N1.

La rentabilidad que se puede conseguir con esta técnica es alta⁽¹⁰⁾, con una sensibilidad (S) que oscila

del 85-100% y una especificidad (E) del 100%. Por este motivo, se ha propuesto como una alternativa válida a la mediastinoscopia en la estadificación del cáncer de pulmón y a la biopsia quirúrgica en el diagnóstico de lesiones mediastínicas. Las muestras obtenidas también pueden ser útiles para estudios inmunohistoquímicos y determinaciones moleculares. Las técnicas de imagen como la TAC y la tomografía por emisión de positrones (PET), utilizadas como método inicial de estadificación, muestran claramente una sensibilidad y especificidad inferiores a la EBUS-TBNA^(10,11).

Es importante tener en cuenta que, aunque la EBUS-TBNA podría evitar la realización de cirugía invasiva en un porcentaje importante de pacientes (33%-50%), la tasa de falsos negativos objetivada en algunos estudios pone de manifiesto la necesidad de confirmar los resultados negativos mediante otras técnicas o procedimientos quirúrgicos.

1. Indicaciones

El *American Chest College of Chest Physicians*⁽¹²⁾ recomienda la realización de EBUS-TBNA en las siguientes situaciones:

- Ganglios cuyo diámetro en su eje menor sea superior a 1 cm. en la TAC, o en la captación patológica observada en la PET.
- Tumores centrales o con ganglios hilares (posibles N1), independientemente de la PET.
- Diagnóstico de carcinoma de pulmón primario o metastático cuando no hay lesión endobronquial visible o solo se observan adenopatías mediastínicas.
- Reestadificación mediastínica de pacientes candidatos a cirugía tras quimioterapia neoadyuvante. En esta situación, la TAC y la PET presentan una S y E bajas y la repetición de la mediastinoscopia resulta técnicamente difícil por las adherencias de la cirugía previa.
- Diagnóstico de otras masas y/o adenopatías de otro origen tales como neoplasias extratorácicas, linfoma (combinando EBUS-TBNA, citometría de flujo y análisis inmunohistoquímico) y otras enfermedades benignas como la sarcoidosis.

2. Técnica

Uno de los pilares fundamentales de la EBUS sectorial es el conocimiento de la anatomía del mediastino

y la capacidad de correlacionarla con las imágenes obtenidas por ecografía. La técnica requiere la misma preparación que la BF y puede ser realizada de forma ambulatoria con el paciente bajo sedación consciente, bajo anestesia general con el paciente intubado (mínimo con tubo endotraqueal de 8) o con mascarilla laríngea con sedación profunda, dependiendo de las características organizativas de cada hospital.

El equipo de trabajo debe contar con un endoscopista y un anestesista o dos endoscopistas, uno de ellos encargado de la sedación si no se dispone de anestesista, un enfermero y un auxiliar. Es muy recomendable contar con citopatólogo en la sala.

3. Complicaciones

La EBUS-TBNA se considera una técnica segura. Los acontecimientos adversos más frecuentes se derivan de la sedación del paciente (depresión respiratoria). Otras complicaciones potenciales pueden ser la mediastinitis con o sin bacteriemia, y el neumotórax o neumomediastino. Las complicaciones hemorrágicas deberían ser menores que cuando se realiza una punción convencional a ciegas.

La mayor limitación de la EBUS-TBNA es su imposibilidad de visualizar las estaciones ganglionares 5, 6, 8 y 9. También son limitaciones potenciales la posibilidad de resultados falsos negativos y el elevado coste de las reparaciones del ecobroncoscopio originadas por los daños producidos por la aguja. Otra dificultad se relaciona con la adquisición de experiencia suficiente en su realización, siendo el aprendizaje más complejo que en la endoscopia convencional, lo que hace esencial un entrenamiento adecuado e intenso.

EBUS radial

La imagen obtenida con el sistema radial muestra en el mismo plano las estructuras anatómicas del mediastino adyacentes a la tráquea y a los bronquios en un radio de 360 grados, lo que permite visualizar la estructura de la pared traqueobronquial con sus diferentes capas así como los ganglios mediastínicos (Fig. 2). En el extremo distal de estas sondas miniaturizadas hay un pequeño cristal piezoeléctrico que gira mediante una unidad motora mecánica y proporciona imágenes de secciones transversales de las estructuras mediastínicas. Utiliza la ultrasonografía de alta frecuencia (20 MHz), que mejora la resolución de las imágenes a expensas de la profundidad.

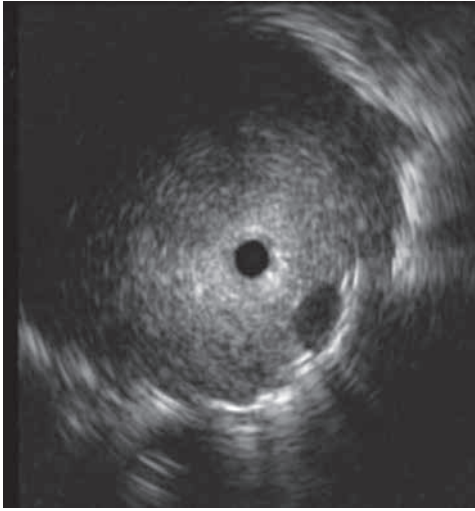


Figura 2. Imagen ultrasonográfica radial con la minisonda adyacente a la lesión pulmonar.

1. Indicaciones

Sus indicaciones fundamentales son:

- Diagnóstico de lesiones pulmonares periféricas de pequeño tamaño. En la actualidad, la principal indicación de la EBUS radial es la localización de nódulos pulmonares periféricos para la realización de técnicas diagnósticas dirigidas⁽¹³⁾. La EBUS radial puede reemplazar a la fluoroscopia en los procedimientos de biopsia guiados porque permite localizar lesiones pulmonares periféricas con más precisión. En pacientes con lesiones periféricas no visibles con fluoroscopia se puede alcanzar un diagnóstico específico mediante BTB guiada por EBUS radial en el 70% de los casos⁽¹⁴⁾. Además del diámetro de la lesión pulmonar, la localización, el aspecto en la TAC y la identificación del bronquio que lleva a la lesión son factores relacionados con la sensibilidad del procedimiento. El rendimiento diagnóstico es menor en las lesiones de diámetro igual o inferior a 15 mm (40%) que en las de diámetro superior a 15 mm y menor o igual a 30 mm (76%)⁽¹⁵⁾.
- Determinación de la profundidad de invasión de los tumores traqueobronquiales en estadio inicial. La EBUS radial permite valorar la invasión del cartílago con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 100%, que excluiría el tratamiento endobronquial.

- Determinar si un tumor extraluminal comprime o invade la pared bronquial.
- Evaluación de la pared de las vías aéreas centrales con sus diferentes capas en patología no neoplásica.
- Valoración de las adenopatías mediastínicas para la posterior punción mediante PATB convencional.

2. Técnica

La EBUS radial se puede llevar a cabo en una sala convencional de endoscopia de forma ambulatoria, con o sin el uso de radioscopia, de forma similar a la BC convencional.

3. Complicaciones

Las complicaciones son equivalentes a la BTB guiada por fluoroscopia. El sangrado y el neumotórax son las más frecuentes. Su limitación fundamental es que no permite la toma de muestras con cepillo o pinza de biopsia en tiempo real hasta la diana y el calibre y la disposición de los bronquios periféricos puede dificultar la entrada de la sonda, particularmente las de mayor diámetro.

OTRAS TÉCNICAS

Autofluorescencia

La BC con autofluorescencia es una técnica basada en la propiedad que tiene el tejido anormal de menor capacidad autofluorescente al incidir sobre él una luz con una longitud de onda específica (380-460 nm). En general, la BC con autofluorescencia combinada con la BC convencional con luz blanca mejora la detección de lesiones preinvasivas en la vía aérea comparada con la BC con luz blanca sola. Tiene bajo poder predictivo positivo para detectar anomalías histológicas en las zonas con menor autofluorescencia debido a falsos positivos por traumatismos, metaplasia o displasia leve. La indicación de la BC con autofluorescencia más importante serían los casos con citología de esputo con atipia o positiva para células malignas con radiografía normal y BC convencional sin alteraciones⁽¹⁶⁾.

BC con luz de banda estrecha (NBI)

La BC con luz de banda estrecha (*Narrow Band Imaging*) consiste en la combinación de diferentes espectros lumínicos y colores que permiten una mejor detección de capilares y estructuras vasculares

subepiteliales por la absorción lumínica que realiza la hemoglobina. La aplicación clínica se basa en la mejor detección de la angiogénesis asociada a los procesos displásicos y cancerosos^(17,18).

Navegación electromagnética

Es una combinación de tres técnicas que permite combinar imágenes radiológicas con la visión endoscópica en tiempo real. En primer lugar, con la información de la TAC torácica se obtiene una reconstrucción virtual y tridimensional del árbol traqueobronquial. El segundo componente del sistema es una sonda con un sensor de posición, flexible y con capacidad de ir navegando a lo largo de las vías respiratorias. Finalmente, bajo el paciente se coloca una placa electromagnética que sincroniza la información virtual generada de la TAC con la señal obtenida de la sonda localizadora a medida que progresa por el árbol bronquial. La sonda es introducida por el broncoscopio flexible y, al sincronizar la señal que emite con la reconstrucción virtual, se puede ir guiando hasta zonas sin visión bronoscópica directa. La sonda dispone también de un canal para poder introducir aguja de punción, pinzas de biopsias o cepillo para obtener muestras cito-histológicas⁽¹⁹⁾.

Broncoscopia confocal o alveoloscopia

Procedimiento que al igual que la autofluorescencia, utiliza la refracción de los fluoróforos endógenos al ser iluminados por una luz de longitud de onda de 488 nm. La diferencia radica en que, tanto la emisión láser como la recepción de los fotones emitidos por los tejidos, se realizan a través de una sonda de fibra óptica de 1,4 mm que se introduce en el canal de trabajo del broncoscopio y que debe entrar en contacto con la mucosa bronquial o alveolar. La resolución puede llegar a ser menor de 1 micra con una capacidad de penetración de aproximadamente 0,5 mm proporcionando imágenes microscópicas *in vivo* de la vía aérea.

Tomografía de coherencia óptica

Este método también permite la visualización a un nivel histológico de la vía aérea, pero utilizando las propiedades de la luz, de igual forma como lo hace un ecógrafo con las ondas del sonido pero con la diferencia de que la velocidad de la luz es 200.000 veces mayor que la del sonido para la resolución óptica. La resolución puede llegar a ser de 1-2 micras con una penetración máxima de 2-3 mm, semejante a las

muestras obtenidas por biopsia. Esta técnica utiliza una sonda de no contacto por lo que no se ve alterada la resolución. Se ha utilizado para diferenciar lesiones premalignas y para la selección del lugar de la biopsia⁽²⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Facciolongo N, Patelli M, Gasparini S, Lazzari Agli L, Salio M, Simonassi C, et al. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2009; 71: 8-14.
2. Flandes Aldeyturriaga J, Ortega González A. Necesidades y organización de una unidad de endoscopia respiratoria. Manual SEPAR de Procedimientos. 1ª ed. Barcelona: SEPAR; 2008.
3. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax.* 2013; 68(Suppl 1): i1-44.
4. Reed AP. Preparation of de patient for awake fiberoptic bronchoscopy. *Chest.* 1992; 101: 244-53.
5. Loukides S, Ktsoulis K, Tsarpalis K, Panagou P, Kalogeropoulos N. Serum concentrations of lignocaine before, during and after fiberoptic bronchoscopy. *Respiration.* 2000; 67: 13-17
6. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th Ed. Mason; 2010.
7. Castro Otero MC, Torrego Fernández A. Optimización en la obtención y el manejo de las muestras tomadas por vía endoscópica en la broncoscopia estándar. En: SEPAR. Manual SEPAR de procedimientos. Barcelona: Respira; 2013. p 9-28.
8. Jin F, Mu D, Chu D, Fu E, Xie Y, Liu T. Severe complications of bronchoscopy. *Respiration.* 2008; 76: 429-33.
9. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 454-65.
10. Chandra S, Nehra M, Agarwal D, Mohan A. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Care.* 2012; 57: 384-91.
11. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142: 1393-401.
12. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007; 132: 202S-20S
13. Herth F, Ernest A, Becker HD. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary

- pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J.* 2002; 20: 972-4.
14. Herth FJ, Eberhard R, Becker HD, Ernst A. Endobronchial ultrasound guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules: a prospective trial. *Chest* 2006; 129: 147-50.
 15. Yamada N, Yamazaki K, Kurimoto N, Asahina H, Kikuchi E, Shinagawa N, et al. Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lesions. *Chest.* 2007; 132: 603-8.
 16. Kennedy TC, Franklin WA, Prindiville SA, Cook R, Dempsey EC, Keith RL, et al. High prevalence of occult endobronchial malignancy in high risk patients with moderate sputum atypia. *Lung Cancer.* 2005; 49: 187-91.
 17. Zaric B, Perin B. Use of narrow-band imaging bronchoscopy in detection of lung cancer. *Expert Rev Med Devices.* 2010; 7: 395-406.
 18. Zaric B, Perin B, Stojic V, Carapic V, Eri Z, Panjkovic M, et al. Relation between vascular patterns visualized by Narrow Band Imaging (NBI) videobronchoscopy and histological type of lung cancer. *Med Oncol.* 2013; 30: 374.
 19. Hautmann H, Schneider A, Pinkau T, Peltz F, Feussner H. Electro-magnetic catheter navigation during bronchoscopy: validation of a novel method by conventional fluoroscopy. *Chest.* 2005; 128: 382-7.
 20. Tsuboi M, Hayashi A, Ikeda N, Honda H, Ichinose S, Kato H. Optical coherence tomography in the diagnosis of bronchial lesions. *Lung Cancer.* 2005; 49: 387-94.

Broncoscopia intervencionista terapéutica

C. Disdier Vicente, J. Cosano Povedano, L. Muñoz Cabrera, A. Cosano Povedano

INTRODUCCIÓN

La neumología intervencionista es la subespecialidad que utiliza técnicas invasivas para el diagnóstico y tratamiento de la patología respiratoria y que requiere una formación más específica que la proporcionada en un programa de especialización básico en neumología⁽¹⁾. Estas técnicas tienen su ámbito de actuación sobre la vía aérea, mediastino o espacio pleural y, por su carácter invasivo, están dirigidas a tratar problemas respiratorios especialmente graves, como la obstrucción de la vía aérea central o complicaciones locales de una neoplasia avanzada.

El broncoscopio flexible suele ser el instrumento de elección para las técnicas diagnósticas avanzadas, como la punción transbronquial, ecobroncoscopia, navegación electromagnética o autofluorescencia, y también para algunas terapéuticas, como la braquiterapia, crioterapia y terapia fotodinámica. Otras técnicas terapéuticas, como el láser y el electrocauterio, también pueden realizarse utilizando el broncoscopio flexible⁽²⁾, pero el broncoscopio rígido ofrece mayor seguridad. Para las técnicas de permeabilización rápida de la vía aérea, el broncoscopio rígido es el instrumento de elección, ya que facilita la maniobrabilidad y proporciona una mayor seguridad por posibilitar la ventilación y control de la vía aérea (Tabla 1). En el presente capítulo se describirán las técnicas broncoscópicas intervencionistas terapéuticas, su procedimiento, indicaciones y requisitos necesarios.

INDICACIONES

Con la excepción de la punción transbronquial en el diagnóstico y estadificación del cáncer bron-

copulmonar, el tratamiento de la obstrucción de la vía aérea central es la indicación más importante en la broncoscopia intervencionista. Se dispone de distintas técnicas de ablación y resección de tumores cuya elección dependerá de la experiencia del operador y disponibilidad en cada centro. Otra indicación primordial es el tratamiento de la estenosis sintomática traqueobronquial benigna que puede ser alternativa a la cirugía o la mejor opción terapéutica en pacientes de alto riesgo. El carcinoma precoz no operable también puede ser tratado mediante distintas técnicas intervencionistas. En el momento actual se están realizando estudios aleatorizados de reducción del volumen pulmonar mediante válvulas y prótesis bronquiales en enfisema avanzado y termoplastia en asma bronquial.

Diagnóstico y tratamiento broncoscópico del carcinoma precoz

Mediante el estudio broncoscópico en pacientes de alto riesgo y especialmente cuando se utiliza autofluorescencia, es posible detectar lesiones premalignas y preinvasivas que se clasifican en lesiones de "alto grado" (carcinoma *in situ* y displasia severa o moderada), y las de "bajo grado" (displasia leve y metaplasia escamosa) en función a su mayor o menor tendencia a la invasividad. Aunque algunas lesiones preneoplásicas pueden regresar de forma espontánea, la mayoría de los expertos recomiendan tratamiento al menos endoscópico, tras un seguimiento de 3 meses sin regresión de la displasia severa e inmediata en el carcinoma *in situ*⁽³⁾.

TABLA 1. Ventajas e inconvenientes de broncoscopia flexible y rígida en broncoscopia intervencionista.

| | | |
|------------------------------|---|---|
| Broncoscopia flexible | <ul style="list-style-type: none"> • Técnica básica en neumología • Realizable con anestesia local • Régimen ambulatorio • Coste más reducido | <ul style="list-style-type: none"> • Más incómodo para el paciente • Requiere intervenciones más largas • Desobstrucción menos eficaz • Trabajo secuencial del instrumental a través del canal de trabajo • Accesorios y broncoscopios más caros • Difícil para colocar stents • Difícil control del sangrado masivo |
| Broncoscopia rígida | <ul style="list-style-type: none"> • Control de la ventilación, mejor visión, aspiración y maniobrabilidad • Mayor confortabilidad del paciente con anestesia general • Uso simultáneo de distintos instrumentos • Desobstrucción más rápida y fácil • Mayor facilidad para la colocación de <i>stents</i> • Mayor seguridad en complicaciones • Equipamiento duradero y más económico | <ul style="list-style-type: none"> • Técnica no utilizada por todos los neumólogos • Curva de aprendizaje más prolongada • Necesaria anestesia general y quirófano • Habitualmente en régimen de ingreso • Necesidad de más personal • Mayor coste |

La cirugía es el tratamiento más adecuado del carcinoma *in situ* o microinvasivo, pero en los pacientes inoperables puede intentarse un tratamiento endoscópico con intención radical⁽⁴⁾. Los mejores resultados se consiguen en la neoplasia de estirpe escamosa, radiológicamente oculta y apariencia endoscópica superficial, con un área menor de 2 cm, márgenes claramente delimitados y sin invasión cartilaginosa, estudiada por análisis patológico o por prueba de imagen que incluya la TAC de alta resolución⁽⁵⁾.

La terapia fotodinámica (TFD) ha sido el tratamiento mejor estudiado como alternativa a la cirugía, obteniéndose respuestas del 75%, y recurrencias a largo plazo del 30%. El mejor resultado se obtiene con lesiones menores de 1 cm de diámetro⁽⁵⁾. Otras opciones con buenos resultados pero con menor experiencia han sido: el electrocauterio, con respuestas completas (RC) en el 80% y sin recurrencias en 22 meses; la crioterapia, con RC del 91% y recurrencia del 28% a los cuatro años, y la braquiterapia, con respuestas completas del 85% y del 75% a largo plazo. La terapia con láser Nd:YAG no es recomendable por el riesgo de perforación⁽⁴⁾.

Obstrucción tumoral de la vía aérea central

El cáncer broncogénico avanzado es la etiología más frecuente de obstrucción de la vía aérea central (OVAC)⁽⁶⁾. Aproximadamente, el 30% de los cánceres pulmonares presentan obstrucción endobronquial y el 40% de los pacientes con cáncer fallecerán por complicaciones locales como hemoptisis, infecciones

respiratorias o asfixia⁽⁷⁾. La elección del procedimiento broncoscópico ablativo (láser, electrocauterio, crioterapia, etc.) dependerá de la disponibilidad y experiencia del centro, del mayor o menor componente de compresión extrínseca, del grado de obstrucción y de la urgencia de actuación (Fig. 1). Algunas técnicas, como la crioterapia, braquiterapia o terapia fotodinámica pueden tardar hasta 2 semanas en ser eficaces y no estarán indicadas en las estenosis críticas. La braquiterapia y las endoprótesis pueden utilizarse con la intención de prolongar el efecto permeabilizador conseguido con láser, electrocauterio, dilatación con balón o el propio broncoscopio rígido. Cuando en la OVAC predomina la compresión extrínseca, la permeabilización tras dilatación por balón⁽⁸⁾ o broncoscopia rígida, debe ser estabilizada con la inserción de una endoprótesis.

Las indicaciones de desobstrucción y repermeabilización tumoral por broncoscopia intervencionista antes de administrar poliquimiorradioterapia serán: 1) obstrucción central grave que pone en peligro la vida de forma inminente y 2) obstrucción de vías centrales que ocasiona síntomas como disnea, hemoptisis, neumonitis obstructiva, atelectasia o reducción de la luz traqueobronquial en más del 50% (Fig. 2). Una vez resecado el tumor endoscópicamente, se continuará con poliquimiorradioterapia en las 2 semanas posteriores.

Estenosis traqueobronquiales benignas

El tratamiento de la estenosis traqueal benigna requiere un enfoque multidisciplinar con la participación de anestesiistas, neumólogos, otorrinolaringólogos

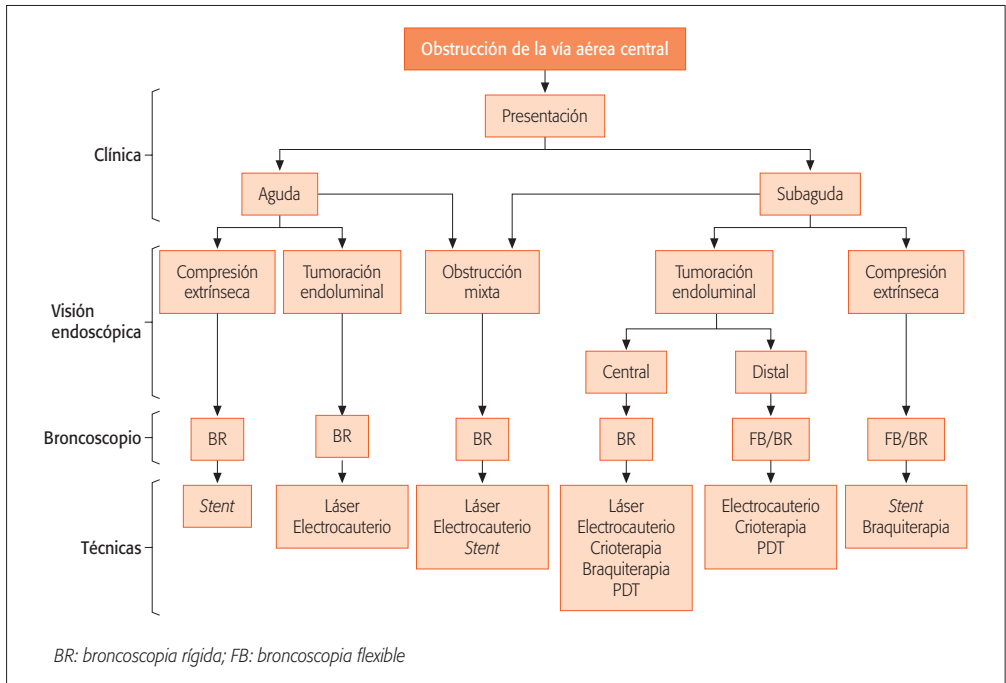


Figura 1. Tratamiento de la obstrucción de la vía aérea central.

y cirujanos torácicos con experiencia en esta patología. La intervención inicial de uno u otro especialista y el tipo de tratamiento —endoscópico en sus distintas variedades, y no endoscópico— depende de la localización, integridad de la pared (malacia), longitud y gravedad de la estenosis⁽⁹⁾, así como de la comorbilidad y estado de salud global del enfermo.

La estenosis benigna de la vía aérea central en el adulto suele aparecer como complicación de una intubación traqueal o traqueotomía previa, con una incidencia que varía entre el 12 y 19% de los intubaciones y en un 12% de las traqueotomías quirúrgicas (y aún mayor en las traqueotomías percutáneas). En otras ocasiones existe el antecedente de infecciones tuberculosas o enfermedades sistémicas (p. ej., granulomatosis de Wegener), pero también pueden ser idiopáticas. Para producir disnea de esfuerzo, la luz traqueal debe ser inferior a 8 mm de diámetro. La disnea en reposo aparece cuando la luz es inferior a 5 mm.

Ante la sospecha clínica, en un paciente con disnea progresiva y estridor, el aplanamiento de las curvas de flujo/volumen en las estenosis fijas o la amputación de los picos de flujo en la curva inspiratoria o

espiratoria según la localización extra o intratorácica de la estenosis, puede servir de forma poco invasiva para alertar de esta patología. La TAC helicoidal con reconstrucción multiplanar puede dar información de la localización, longitud y extensión de la lesión y es una técnica muy conveniente antes de una broncoscopia intervencionista⁽¹⁰⁾. La broncoscopia flexible, que es la técnica diagnóstica principal, informará de la posibilidad de colapso durante las maniobras respiratorias (traqueomalacia) permitiendo analizar el grado de complejidad de la estenosis y sus dimensiones.

Para conseguir la mayor eficacia es necesaria la selección adecuada de los pacientes. Las estenosis traqueales benignas pueden clasificarse en 3 tipos⁽¹¹⁾: a) diafragmáticas o membranosas, sin afectación del componente cartilaginoso de la pared traqueal; b) en cuello de botella con deformidad cartilaginosa de la pared traqueal; y c) mixtas o complejas, donde puede existir deformidad del cartílago, malacia, membranas únicas o múltiples, larga extensión, estenosis completa supraostial (traqueostomías), o incluso fístulas. Las primeras son las más adecuadas para ser tratadas endoscópicamente, sobre todo cuando la membrana

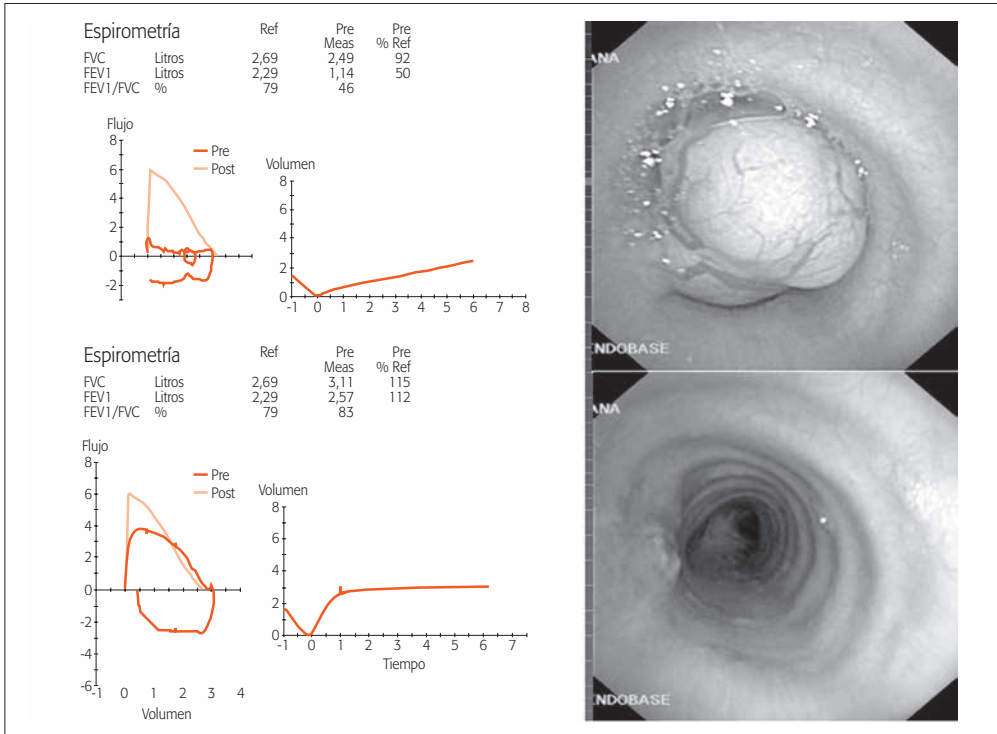


Figura 2. Carcinoma adenoide quístico resecado con láser.

es inferior a 1 cm de longitud y de distribución concéntrica. No obstante, hasta en el 40-60% hay que repetir los tratamientos por reestenosis y, si hay recidivas, la mejor opción es colocar un *stent* durante un tiempo variable (6 a 18 meses)^(12,13).

Las estenosis cicatriciales membranosas deben tratarse con 3 cortes radiales⁽¹⁴⁾ en las posiciones horarias 3, 9 y 12, realizados con láser Nd:YAG o diodo, utilizando fibras láser de no contacto, con potencias adecuadas a este tipo de fibras. También es una buena opción realizar los cortes mediante electrocauterio, con sonda de corte (electrobisturí). Se recomienda conservar la mayor parte de la mucosa y, posteriormente, dilatar la estenosis con suavidad con bronoscopios rígidos de calibres progresivamente mayores. La existencia de malacia y cicatrices mayores de 1 cm son las variables más asociadas al fracaso de la técnica. En caso de recidiva puede repetirse la misma técnica, colocar una endoprótesis temporal o, si es posible, intervenir quirúrgicamente. No existe evidencia de mejores resultados con terapia adyuvante esteroidea ni antibiótica, aunque sí se ha referido disminución en

la tasa de recidiva en ausencia de efectos secundarios significativos aplicando mitomicina C tópica en el lecho, una vez efectuada la sección y dilatación^(15,16). En el caso de estenosis de bronquios principales o lobares, pueden permeabilizarse de forma similar con el broncoscopio flexible con láser, crioterapia o electrocauterio y dilatar después con un balón de alta presión. Este método suele necesitar repetidas maniobras para lograr su efecto y también se han reportado buenos resultados tras la aplicación tópica de mitomicina C⁽¹⁷⁾. Este tipo de estenosis suelen asociarse a isquemia en las anastomosis postrasplante, postresección tumoral, braquiterapia o tras infecciones.

TÉCNICAS TERAPÉUTICAS

Láser bronquial

1. Concepto

La palabra láser procede de las iniciales de los términos *Light Amplification of Stimulated Emission of Radiation* que, traducido significa amplificación de

la luz por emisión estimulada de radiaciones. El láser se diferencia de otras formas de radiación luminosa por sus características de **coherencia** (sus ondas se transmiten en fase en espacio y tiempo, concentrando su energía en un punto), **colimación** o **direccionabilidad** (la luz viaja en una dirección única en paralelo, sin dispersión, y con capacidad de transmisión a largas distancias sin perder su energía) y **monocromaticidad** (sus ondas se encuentran en una única longitud de onda y por lo tanto cada láser es de un color puro). Las propiedades físicas del láser dependen principalmente de su longitud de onda, que puede encontrarse en el rango de las longitudes de onda de la luz visible (390 a 800 nm) o invisible (infrarrojos o ultravioleta).

2. Efectos

Los efectos fotoquímico y fototérmico del láser son los que se emplean con fines terapéuticos en la broncoscopia intervencionista. Con el efecto fotoquímico se destruyen, mediante un proceso fotodinámico, células previamente fotosensibilizadas con hematoporfirina (terapia fotodinámica). El efecto térmico transforma la energía absorbida por el tejido en calor, se utiliza para cortar y coagular, y es el más empleado.

Los efectos térmicos del láser sobre un tejido dependerán tanto de las características del láser (tipo de láser, potencia, distancia y duración de la emisión), como del tejido (naturaleza, temperatura, capacidad para disipar el calor, consistencia y vascularización). La densidad de energía de un láser es inversamente proporcional a la distancia de la punta de la fibra a la zona de tratamiento y directamente proporcional a la duración y potencia aplicada. En la superficie tisular, la luz puede reflejarse, dispersarse, transmitirse o absorberse. El aumento de calor originado por el láser ocasiona en los tejidos su destrucción por coagulación, carbonización, vaporización y/o combustión. El corte se produce por un láser con alta absorción y escasa dispersión. La coagulación se produce con baja penetración y alta dispersión. Las lesiones más pálidas tienen menor coeficiente de absorción que las más oscuras o vascularizadas. Así, los tejidos pálidos y poco vascularizados dejan pasar el rayo en superficie y ocasionan su efecto en profundidad. Altos niveles de energía producen necrosis térmica que puede destruir grandes vasos tumorales y aumentar el riesgo de sangrado. En las neoplasias, el efecto deseado con el láser es la fotocoagulación, ya que el objetivo es la

desvascularización del tumor y facilitar la resección sin sangrado. Este efecto se consigue con niveles bajos de energía.

3. Indicaciones y contraindicaciones

La indicación principal del láser es la reperfmeabilización de la vía aérea central obstruida por tejido neoplásico. La obstrucción debe ser sintomática, de crecimiento endoluminal y con lecho distal viable. Otras indicaciones son las estenosis benignas de la vía aérea central o segmentaria, ocasionada por tuberculosis, resecciones pulmonares, traumatismos, radioterapia, traqueotomía, inhalación de humos, intubación, cuerpos extraños o resección previa por láser.

Las contraindicaciones son: fístulas traqueoesofágicas, oclusión completa de la vía aérea con lecho bronquial no funcional, lesiones extraluminales, coagulopatías no corregidas, hipertensión endocraneal, marcada hipoxemia o broncospasmo. La invasión o compresión de la arteria pulmonar es una contraindicación para la resección, ya que sólo aumentará la ventilación del espacio muerto y podría ocasionar hipoxemia y mayor disnea. En estos casos la TAC puede ser de gran utilidad. De la misma manera, la manipulación de una lesión bronquial que invade también el esófago está contraindicada por el riesgo de fístula traqueoesofágica.

4. Equipamiento

La mayoría de los expertos recomiendan el uso del broncoscopio rígido, solo o ayudado por el broncoscopio flexible (BF). El tubo rígido ofrece mayor seguridad para la ventilación, mejor campo de visión, mayor capacidad de aspiración, maniobrabilidad y rapidez de actuación en caso de complicaciones. Las lesiones distales, en particular cuando afectan al bronquio del LSI, o las de pequeño tamaño, podrían ser tratadas con láser utilizando el broncoscopio flexible. En este caso, deben realizarse interrupciones con frecuencia para aspirar humos y suele precisar varias sesiones y de mayor duración que con el rígido. En caso de sangrado, el taponamiento y control puede ser más difícil que con el rígido. En caso de utilización exclusiva del BF, algunos autores recomiendan también la anestesia general con intubación orotraqueal en la que el balón esté muy próximo a cuerdas vocales.

Las características de cada láser depende de la sustancia utilizada como medio. Los láseres más utilizados en broncoscopia son:

- **Nd:YAG** (*neodymium: yttrium-aluminum-garnet*), con una longitud de onda de 1.064 nm. Suelen utilizarse potencias de 10-40 W, hasta 100 W con una penetración que variará de milímetros a centímetros (habitualmente por encima de 4 a 5 mm).
- **Láser diodo**, tiene un tamaño pequeño y gran potencia lo que lo hace muy manejable; existen modelos con longitudes de onda de 810 nm para la resección de tumores y de 620 nm para terapia fotodinámica.
- **Nd:YAP** (*neodymium: yttrium aluminium pevroskite*), de 1.340 nm con una absorción en agua 20 veces superior al Nd:YAG y con un mayor poder coagulante. Se utiliza con una potencia media de 20 W.
- **Láser CO₂**, con una longitud de onda de 10.600 nm. Este láser no transmite por fibra óptica, por lo que no se puede utilizar con broncoscopia flexible. Tiene un buen corte pero mala coagulación. Se utiliza fundamentalmente en otorinolaringología. Las fibras de láser pueden ser de contacto o no contacto, de 2,6 mm cuando van forradas y 1 mm si van desnudas. Existen fibras más finas de 600 micras e incluso de 200 micras. Son recomendables las fibras de 6 metros y de punta metálica. Las fibras de contacto se deben calentar sobre un depresor de madera antes de ser utilizadas.

5. Procedimiento

El tratamiento con broncoláser debe realizarse por personal entrenado en el manejo y funcionamiento del láser con un aprendizaje mínimo inicial de 15 intervenciones supervisadas. El endoscopista debe conocer las relaciones vasculares peritrapeobronquiales para evitar la lesión de estructuras vecinas. La anestesia general y ventilación se pueden realizar a través del tubo rígido o mediante un sistema jet según la preferencia del equipo de anestesia.

Para minimizar el riesgo de hemorragia en tumores, se coagulará la superficie de la neoplasia y el pedículo con potencias bajas (30-40 vatios –W–), pulsos de 0,7 a 1 seg y a una distancia de la fibra de 1 cm. Si se aproxima la fibra a unos 3 mm el tejido se necrosa y vaporiza. A continuación, la tumoración se reseca introduciéndola en la luz del broncoscopio mediante un movimiento de avance giratorio, y se extrae aspirando o retirándolo con una pinza. Finalmente se cauterizará

la base de implantación con disparos tangenciales de potencia entre 20-30 W durante 4-5 seg con láser Nd:YAG o Nd:YAP⁽¹⁸⁾.

En las estenosis benignas se recomienda utilizar fibras desnudas con una potencia menor de 25-30 W y realizar cortes en tres o cuatro cuadrantes sin disparar sobre la pared posterior de la tráquea. Las fibras de contacto se utilizan con potencias iniciales de 4 W que pueden aumentarse hasta 12-20 W. Los disparos del láser siempre deben realizarse paralelamente a la pared bronquial para evitar la perforación.

El tiempo médico para la realización de estos procesos dependerá de la patología a tratar, del grado evolutivo en que se encuentra la misma, y de la posibilidad de tratamiento con broncoscopio rígido o flexible. En el caso del tratamiento de procesos endobronquiales, endotraqueales o laríngeos, el tiempo mínimo requerido para cada procedimiento es de 60 min, pero puede alargarse cuando es necesaria la colocación de endoprótesis o surgen complicaciones durante el tratamiento.

6. Precauciones

Para evitar lesiones oculares, es necesaria la protección, de todo el personal y paciente, con gafas específicas para la longitud de onda utilizada.

El riesgo de hemorragia puede reducirse coagulando la lesión con potencias bajas. Para evitar incendios no se debe disparar sobre prótesis de silicona. Se aconseja utilizar tubos metálicos o especiales para láser si se aplica el láser sobre pacientes intubados.

Debe mantenerse una aspiración continua mientras se aplica el láser y se reducirá la FiO₂ por debajo del 40% para evitar la ignición de la vía aérea.

7. Resultados

La tasa de éxito del broncoláser se sitúa entre el 84 y 92%. La supervivencia en grupos históricos con tumores malignos sin tratamiento ha sido del 24% a los 4 meses y del 0% a los 7 meses, mientras que con esta técnica, la supervivencia a los 7 meses es del 60% y al año, del 28%.

8. Complicaciones

El láser es bastante seguro en manos expertas, aunque se describe un riesgo de mortalidad del 2% ocasionado por hemorragia, fuego en el árbol bronquial, neumotórax, fístula traqueoesofágica, perforación bronquial e hipoxemia. Estas complicaciones deben

ser menores del 5%. Otras complicaciones posibles son los problemas cardiacos, sobre todo relacionados con la hipoxia y poco frecuentes en la actualidad con una adecuada monitorización. También se ha descrito embolismo cerebral y sistémico, edema pulmonar no cardiogénico y hemorragia postoperatoria. Algunas series como la de Cavaliere presenta una incidencia de fallo respiratorio del 0,5%, paro cardiaco en el 0,4% e infarto en un 0,2%. Para algunos autores con gran experiencia, la mortalidad en más de 7.000 casos ha sido del 0% y en pacientes en situaciones extremas del 2,5%⁽¹⁹⁾. Se considera que la mortalidad intraoperatoria no debe superar el 1/1.000.

Electrocauterio endobronquial y coagulación con plasma de argón

1. Concepto

El electrocauterio endobronquial es la técnica de broncoscopia intervencionista que utiliza la acción terapéutica del calor generado por una corriente eléctrica alterna de alta frecuencia suministrada a través de sondas, electrobisturí o asas de diatermia, que se introducen en la vía respiratoria mediante el broncoscopio.

2. Fundamento

Cuando una corriente eléctrica atraviesa un tejido vivo se pueden producir tres efectos: 1) electrolítico, por desplazamiento iónico; 2) farádico, por estimulación muscular y nerviosa; y 3) térmico, por la resistencia relativa ofrecida por el tejido al paso de la misma, ya que se comporta como un material semiconductor. Éste es el efecto dominante, y el deseado, al aplicar una corriente eléctrica alterna de alta frecuencia, evitándose por completo los otros efectos, cuando es de al menos 300 Khz.

Se distinguen dos aplicaciones fundamentales: la coagulación y la sección del tejido. La diferencia entre ambas radica en la velocidad de calentamiento tisular. En la coagulación es relativamente lento y moderado (70°); a mayores temperaturas el tejido se carboniza adquiriendo una cualidad aislante que dificulta la progresión del efecto pretendido; es el método elegido en el tratamiento desobstructivo de lesiones tumorales, previo al desbridamiento mecánico; se utilizan a tal fin tensiones inferiores a 200 V y sondas romas de superficie de contacto relativamente grande. En la sección el efecto se consigue por la rápida e intensa elevación

térmica, lo que conduce a la vaporización del agua intracelular, el estallido celular y desgarro tisular; a tal fin las tensiones son superiores a 200 V y el contacto se produce mediante un fino electrodo que concentra la corriente en un pequeño punto de aplicación con alta densidad de corriente; es el método elegido para la sección de pedículos tumorales mediante el asa de diatermia o la sección de membranas en las estenosis traqueales o bronquiales cicatriciales, utilizando el electrodo de corte o electrobisturí⁽²⁰⁾.

3. Equipamiento

Se requiere un generador de corriente eléctrica alterna de alta frecuencia y un circuito eléctrico con dos electrodos alejados y de distinta superficie. El método utilizado habitualmente es el monopolar, donde un electrodo de pequeña superficie y por tanto de alta densidad eléctrica, actúa como electrodo terapéutico; y otro, de amplia superficie, actúa como electrodo neutro de retorno para cerrar el circuito. A medida que la corriente penetra en el tejido desde el electrodo activo, disminuye su densidad al diseminarse sobre el electrodo neutro de mayor área. Es muy importante que la placa neutra esté bien adherida y contactando toda su superficie con la piel del paciente, para evitar quemaduras. Por tanto es un sistema de tratamiento de contacto, utilizando como electrodo activo un bisturí o electrodo de corte, asa de diatermia o sondas de punta roma, según se desee un efecto de corte o coagulación.

El electrocauterio puede utilizarse mediante broncoscopia rígida o flexible. Existen dispositivos diseñados para ambos instrumentos. Cuando se utiliza el broncofibroscopio, debe estar fabricado con material aislante, para evitar que el broncoscopista o la zona del broncoscopio en contacto con el tracto respiratorio del paciente transmitan corriente (corriente de fuga).

Los modernos generadores disponen de sistemas de control electrónico que modifican automáticamente los parámetros eléctricos en función de la opción terapéutica elegida y de la resistencia del tejido al paso de la corriente, por lo que el operador seleccionará el tipo de efecto deseado y la potencia a aplicar (W) sin tener que preocuparse de otras variables eléctricas; asimismo, detectan cualquier error en la corriente de retorno o cualquier corriente de fuga, avisando visual y acústicamente e interrumpiendo la aplicación, previniendo de esta forma posibles quemaduras o descargas eléctricas no deseadas.

4. Efecto tisular

El grado de destrucción tisular dependerá de la potencia, duración de la aplicación, área de contacto del electrodo sobre la zona a tratar, así como de la humedad y resistencia del tejido. Los efectos obtenidos con el electrocauterio son coagulación y corte. Para coagular debe utilizarse un bajo voltaje, mientras que para seccionar se requiere mayor voltaje. Para cortar coagulando es preciso mezclar ambos efectos. El tejido se coagula a 70°C y se carboniza a más de 200°C. La profundidad alcanzada es de unos 3-5 mm. El efecto tisular es similar al logrado con el láser, aunque ligeramente menos profundo⁽²¹⁾.

5. Técnica

Una vez aislado eléctricamente el paciente, con el electrodo neutro en el brazo, pared torácica o muslo más próximos al área a tratar, y retirado cualquier elemento metálico en contacto con su cuerpo, se preparará como en cualquier broncoscopia. La energía que se aplicará será de aproximadamente 40 W y se elegirá el método a utilizar: coagulación, corte o diferentes combinaciones de ambos efectos; asimismo se utilizará el dispositivo de aplicación adecuado. En la coagulación de masas tumorales, se recomienda probar inicialmente en una zona de mucosa sana adyacente, para comprobar el efecto; después se coagulará toda la superficie del tumor accesible, con especial atención a la base de implantación, para disminuir el sangrado con el posterior desbridamiento mecánico. El procedimiento se interrumpirá frecuentemente, para aspirar los humos generados y lavar con suero las zonas tratadas. En la sección de estenosis membranosas cicatriciales, se realizarán cortes radiales desde la luz de la estenosis hasta la pared, cuidando de no lesionar el cartílago y no seccionar hacia la membranosa bronquial o traqueal. Para la resección de masas pediculadas puede utilizarse un asa de diatermia, que corta transversalmente el pedículo coagulando al mismo tiempo y evitando hemorragias. En el tratamiento del carcinoma *in situ*, se aconseja aplicar el tratamiento sobre la lesión y un margen de mucosa sana de al menos 0,5 cm⁽²²⁾.

6. Indicaciones y contraindicaciones

El electrocauterio tiene las mismas indicaciones y un efecto parecido al láser, aunque con un coste menor. La desobstrucción de lesiones tumorales malignas es la indicación más importante. También se ha

utilizado con éxito en el tratamiento del carcinoma *in situ*, estenosis benignas y control de hemoptisis. La única contraindicación formal del electrocauterio es la presencia de marcapasos o desfibriladores que se pueden afectar por la corriente transmitida, aunque existen en la actualidad dispositivos protegidos frente a la acción de corrientes eléctricas, y también se previene eficazmente su desajuste, sometiéndolos a un campo magnético mediante imanes.

7. Resultados y complicaciones

Los resultados suelen ser comparables a los obtenidos con otras técnicas intervencionistas. En la repermeabilización de la vía aérea ocluida por tumores, se obtiene éxito, entendiéndolo como la desobstrucción de más del 50%, del 70 al 90% de casos⁽²³⁾. Con esta técnica se logra el control de sangrado en el 75%. La experiencia en el carcinoma *in situ* es muy limitada, pero algunos autores la consideran tan eficaz como la terapia fotodinámica.

Las complicaciones que se han descrito con esta técnica son fuego intrabronquial, hemorragia, perforación y estenosis. Para evitarlas habrá que vigilar que la FiO₂ sea menor a 0,4 en el momento de aplicación, ser cautos y utilizar predominantemente el modo de coagulación en lesiones vascularizadas, aplicar el tratamiento en lesiones endoluminales hasta el nivel de la pared de la vía aérea –que debe haber sido adecuadamente localizada–, y evitar tratamientos circunferenciales completos.

8. Coagulación con plasma de argón

La coagulación con plasma de argón es un modo de electrocauterio que utiliza el gas argón ionizado (plasma), que actúa como un medio conductor de la corriente entre el electrodo y el tejido; por tanto se evita el contacto directo con la lesión, disminuyendo el riesgo de sangrado durante la aplicación. La ionización se consigue sometiendo el flujo del gas a un campo eléctrico de alto voltaje, puesto que en el mismo catéter por el que fluye el gas argón se encuentra el electrodo que suministra corriente eléctrica de alta frecuencia a 5.000 o 6.000 V (Fig. 3). Esta técnica tiene excelente capacidad de coagulación en superficie y no necesariamente sigue una dirección frontal, sino que puede adoptar un arco lateral, buscando tejido no coagulado más próximo a la punta del catéter. Estas características hacen que este modo sea muy utilizado

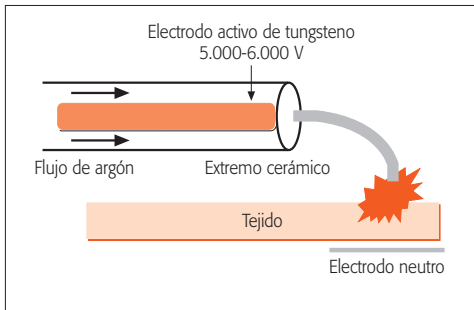


Figura 3. Esquema del catéter de aplicación del plasma de argón.

en hemostasia superficial y en el tratamiento del carcinoma *in situ*.

La coagulación con plasma de argón se ha utilizado predominantemente con finalidad hemostática

en el caso de tumores que sangran espontáneamente, tras biopsias y en desbridamientos mecánicos para tratar el lecho tumoral. Otras indicaciones suelen ser la resección de pequeños granulomas postcirugía o asociados a endoprótesis y en la papilomatosis endobronquial (Fig. 4). Está especialmente indicado en el tratamiento de lesiones periféricas, ya que el calibre del catéter permite su introducción por el canal de trabajo de un broncofibroscopio estándar.

Puesto que la capacidad de penetración en el tejido es escasa (2-3 mm), el riesgo de perforación de la pared traqueobronquial es muy bajo; aunque esta circunstancia juega en contra a la hora de coagular grandes masas tumorales con vistas al posterior desbridamiento mecánico, en estos casos es preferible la coagulación mediante contacto con sonda de superficie roma.

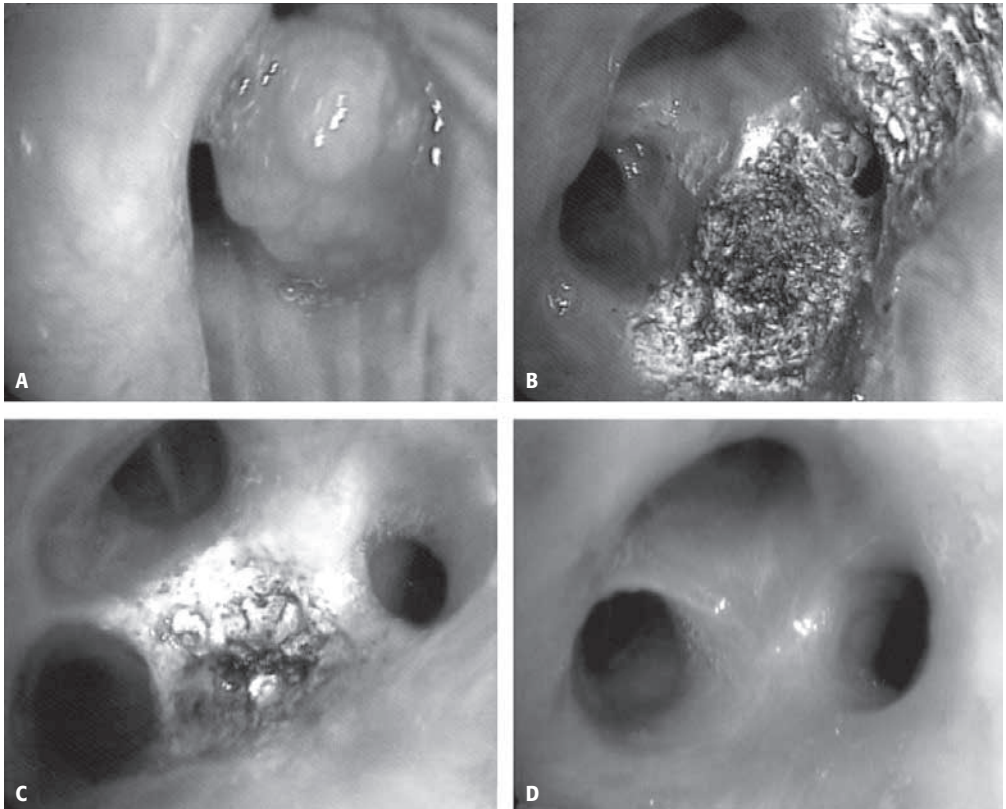


Figura 4. Papiloma bronquial afectando a la división de los bronquios segmentarios del bronquio lobar superior derecho. Tratamiento curativo con plasma de argón tras dos aplicaciones. A) Lesión inicial. B, C y D) Evolución favorable de las quemaduras hasta la resolución completa.

Crioterapia

1. Concepto

La crioterapia endobronquial es un modo de tratamiento que se basa en la aplicación de temperaturas muy bajas sobre los tejidos, para provocar su destrucción por congelación.

2. Material

Los agentes criogénicos más utilizados son gases en fase líquida sometidos a gran presión, que disminuyen su temperatura cuando se descomprimen bruscamente al pasar a su estado gaseoso (principio de Joule-Thompson). El equipamiento consiste en un cilindro de gas, una varilla o sonda de crioterapia, que se conecta al cilindro, y una consola. El gas más utilizado como fuente de frío es el óxido nitroso (N_2O), alcanzando temperaturas de $-40^\circ C$ en la punta del catéter y de $-30^\circ C$ a $-40^\circ C$ en el tejido. Existen sondas diseñadas para la broncoscopia rígida y flexible, pero estas últimas requieren broncoscopios con un canal de trabajo de 2,6 a 3,2 mm. Una de las ventajas es el coste inferior de estos equipos comparados con el láser.

3. Mecanismo de acción

Los efectos ablativos de la crioterapia son debidos a sus efectos a nivel molecular, celular, estructural y tisular. El mecanismo de destrucción celular se produce inicialmente por congelación de una parte del agua extracelular, que hace que los solutos se concentren en el agua extracelular no congelada y la célula se deshidrate y desnaturalice, y por la formación de cristales. Los tejidos también son destruidos por fenómenos en la microcirculación de vasospasmo, aumento de la permeabilidad y trombosis. La rapidez de los fenómenos de congelación y descongelación también influyen en los efectos, siendo la congelación rápida y descongelación lenta los más perjudiciales para la célula. La sensibilidad de la célula dependerá de factores como: umbral de congelación y descongelación, temperatura alcanzada y repetición de ciclos de congelación-deshielo. La criolesión se produce cuando se alcanza una temperatura entre -20 y $-40^\circ C$, que provoca en el tejido una destrucción homogénea de 3 mm alrededor de la criosonda, por lo que será necesario aplicar repetidamente el tratamiento en varios puntos próximos.

Los tejidos presentan distinta criosensibilidad, según el contenido de agua en las células, siendo los

más favorables para este tratamiento el tejido de granulación, lesiones mucosas y neoplasias malignas. El cartílago, tejido fibroso y la grasa son crioresistentes. Es por ello que, una de las ventajas de este tratamiento, es la escasa posibilidad de perforación de la pared.

El efecto de permeabilización de la vía aérea es retardado y requiere unos 15 días para que se desprenda el tejido desvitalizado, por lo que no es un buen método de ablación en situaciones de emergencia.

4. Técnica

Las criosondas diseñadas para la broncoscopia rígida son más eficaces al ser de un tamaño mayor, pero las sondas flexibles para fibrobroncoscopia permiten el tratamiento de lesiones periféricas. Se recomienda realizar de uno a tres ciclos de congelación-descongelación en cada punto de tratamiento y continuar con áreas próximas a unos 5-6 milímetros⁽²⁴⁾. La duración de los ciclos de congelación-deshielo suelen durar de 25 segundos con las sondas rígidas a 2 minutos con las flexibles. Algunos autores recomiendan la instilación de adrenalina para aumentar la acción vasoconstrictora del frío. No se debe retirar la sonda sin descongelar ya que al estar adherido el tejido durante la congelación, podría ser desgarrado y ocasionar sangrado. En caso de utilizar el broncoscopio flexible también podría ser dañado si se retira sin descongelar.

Se recomienda realizar una broncoscopia de control en los 15 primeros días de la intervención, ya que es en este periodo cuando suele desprenderse la escara.

5. Indicaciones

Las indicaciones para la crioterapia son las mismas que para el tratamiento con láser, sin embargo, por su efecto retardado no es un tratamiento aconsejable en obstrucciones muy severas de la vía aérea. Los tumores malignos y también los de baja malignidad como carcinoide y carcinoma adenoide quístico pueden ser tratados de forma paliativa. El tratamiento del carcinoma *in situ* consigue unas tasas de éxito del 89% al año y del 70% a los 3 años. Esta técnica es especialmente útil para tratar granulomas, algunas estenosis benignas no fibrosadas, y puede ayudar en la extracción de cuerpos extraños y en la toma de biopsias por su efecto adhesivo durante la congela-

ción. En ocasiones puede emplearse para controlar tumores sangrantes con una eficacia del 80%, pero también se ha descrito hemoptisis masiva retardada en el momento de desprenderse la escara.

Con este tratamiento no es necesario reducir la FiO_2 por lo que puede intentarse en pacientes con insuficiencia respiratoria. La combinación de crioterapia con radioterapia y poliquimioterapia pueden tener efectos sinérgicos.

6. Complicaciones

La crioterapia es un método muy seguro y la perforación es casi imposible. Como se ha comentado, se han descrito casos de hemorragia masiva por desprendimiento de la escara, así como insuficiencia respiratoria y fiebre.

Braquiterapia endobronquial

1. Concepto

La braquiterapia consiste en la irradiación muy próxima entre la fuente radioactiva y la lesión que se quiere tratar, que permite aplicar dosis más altas en el tumor respetando el tejido circundante sano. Dependiendo de la dosis de radiación, existen 3 modalidades: braquiterapia de baja tasa (1 Gy por hora), tasa intermedia (2 a 10 Gy por hora) y alta tasa (mayor de 10 Gy por hora). Esta última es la más empleada ya que tan sólo requiere sesiones de 10-15 minutos, no precisa ingreso, la dosificación de la radiación es más controlable y el riesgo de irradiación del personal sanitario es despreciable.

2. Material

El equipo para la braquiterapia de alta tasa es costoso y consta de una fuente de radioactividad situada en una habitación fuertemente aislada y construida con paredes de cobertura de plomo. La zona de operación está alejada de la fuente pero comunicada por un sistema audiovisual en circuito cerrado para que un operador controle el proceso. Se requiere además un sistema de seguridad, detección de radiación y alarmas. El material radioactivo más utilizado es el iridio 192 y las semillas de este material se colocan en una cápsula de metal que mide milímetros y que está fijada a un cable de acero que se introducirá a través de un catéter hueco que previamente se ha insertado con el broncoscopio en la lesión a tratar.

3. Técnica

La braquiterapia puede aplicarse intraoperatoria, percutánea o transbronquialmente de forma intersticial colocando la fuente radioactiva dentro del tumor. La técnica endobronquial es la más utilizada, y en ella los aplicadores de la carga radioactiva se introducen a través del canal de trabajo del broncoscopio para dejarla en el bronquio afecto. Si existe estenosis, la luz debe repermeabilizarse mediante dilatación con balón o resección con láser e introducir posteriormente un catéter hueco, de 5 ó 6 french de diámetro externo, con el extremo distal sellado para evitar la migración. A continuación se retira el broncoscopio manteniendo el catéter en el interior de la vía aérea y se confirma por radioscopia y con la reintroducción en paralelo del broncoscopio que no se ha desplazado antes de fijarlo en la nariz. Otros autores prefieren la inserción de una guía metálica por broncoscopia y la posterior inserción de una sonda gástrica con control radioscópico mediante la técnica de Seldinger⁽²⁵⁾. Después de una simulación, se introduce en el catéter hueco la fuente de iridio 192 que estará conectada a un dispositivo denominado *afterloading* y el paciente se irradiará en una habitación aislada en sesiones de 10 a 15 minutos que pueden repetirse hasta 4 veces en intervalos semanales. El régimen de dosis y fraccionamiento no está estandarizado pero, cuando la braquiterapia se utiliza como complemento a la radioterapia, se propone un régimen en el que se administran 60 Gy de radioterapia externa administrada en 6 semanas con un refuerzo de braquiterapia en el que se administran 3 fracciones de 7,5 Gy cada una. Cuando se indica la braquiterapia en pacientes que no pueden recibir radioterapia externa se recomiendan 2-3 fracciones de 7-10 Gy. No deben administrarse dosis mayores de 15 Gy por fracción.

4. Indicaciones y contraindicaciones

La braquiterapia está indicada en el tratamiento paliativo del carcinoma no microcítico o metástasis sintomáticas, cuando no sea posible la cirugía o radioterapia y siempre que pueda implantarse el catéter por broncoscopia. La indicación más frecuente es en la persistencia de tumor y la recidiva tumoral en la vía aérea tras la administración de dosis plenas de radioterapia. También es posible utilizar la braquiterapia en el carcinoma precoz con intención curativa y en patología benigna para la prevención de estenosis por recurren-

cia de tejido de granulación en pacientes trasplantados. Esta técnica está contraindicada si se requiere una desobstrucción urgente, existen fistulización, invasión vascular o se ha realizado una braquiterapia previa en los últimos 6 meses⁽¹⁾.

5. Resultados

La tasa de recanalización varía del 60 al 90% en distintas series, con mejoría en la disnea, hemoptisis y alivio de la tos en la mayoría de los casos⁽⁶⁾. Se han descrito respuestas completas para el carcinoma mínimamente invasivo y carcinoma *in situ* superiores al 85 y del 75% al año, respectivamente. La combinación de radioterapia externa y braquiterapia en el carcinoma "radiológicamente oculto" en enfermos inoperables consigue supervivencias del 72% a los 5 años.

6. Complicaciones

La hemoptisis masiva y formación de fistulas son las complicaciones más importantes. La incidencia de hemoptisis fatal varía del 0 al 42% según las series. La localización en bronquios de lóbulos superiores y bronquio principal derecho se asocian con mayor incidencia de hemoptisis. Las complicaciones asociadas a la inserción del catéter son raras (0,5%) pero se ha descrito neumotórax, sangrado, infección, tos, movilización del catéter, arritmias y broncospasmo. La bronquitis postradiación aparece en el 10% y la broncoestenosis puede aparecer como complicación tardía.

Terapia fotodinámica

1. Concepto

La terapia fotodinámica (TFD) tiene como objetivo la destrucción selectiva de las células tumorales, una vez activadas por un sensibilizante, mediante la aplicación de una luz láser de una determinada longitud de onda.

2. Mecanismo de acción

Después de la administración intravenosa de una molécula fotosensible que es retenida selectivamente por las células tumorales, la iluminación con un láser de determinada longitud de onda ocasiona una absorción de energía y activación en la molécula que creará una forma activa de oxígeno denominada oxígeno singlete, capaz de producir reacciones peroxidativas en la membrana celular, citoplasma y organelas intracelulares que causan el daño y muerte celular.

3. Equipamiento y técnica

La TFD precisa la sensibilización del tejido tumoral mediante la inyección intravenosa lenta (3-5 minutos) de 2 mg/kg de porfirina sódica 48 horas antes. Una vez transcurrido ese tiempo se realiza una broncoscopia flexible y se introduce por el canal de trabajo del broncoscopio una fibra de cuarzo que transmite la luz del láser, que iluminará la lesión que se quiere tratar manteniendo la fibra en la lesión entre 500 y 510 segundos. El láser empleado para la TFD debe ser de una longitud de onda de 630 nanómetros y los más utilizados son los de argón-colorante o de diodos. El poder de penetración del láser en el tejido es de 3 a 5 mm. Dos días después del tratamiento debe realizarse una broncoscopia de limpieza para extraer moco y detritus. Existen dos tipos de fibras para aplicar la luz láser: microlentes, que emiten la luz frontalmente, y cilíndricas difusoras, que emiten la luz lateralmente en 360°. La fibra microlente es la utilizada para el carcinoma *in situ*. La fibra cilíndrica o intersticial difusora es la que se utiliza para tumores paralelos a la luz bronquial o que comprometen pequeñas ramas del árbol bronquial. Este tipo de fibra es también la que se utiliza para el tratamiento paliativo de grandes tumores, insertándola en su interior. Se requiere una potencia de 200 a 400 mW/cm² para aplicar una dosis total de 100 a 200 J/cm² en 500 segundos. Ciertos fármacos, como la adriamicina y los corticoides, mejoran los efectos de este tratamiento. Los corticoides administrados 24 h después de la fotorradiación aumentan el área de necrosis tumoral. Dada la posibilidad de recidiva o aparición de segundos tumores, lo pacientes tratados con TFD deben ser seguidos con bronoscopias regulares.

4. Indicaciones en neumología intervencionista

La TFD fue aprobada en 1997 por la FDA para el tratamiento paliativo de tumores obstructivos de la vía aérea y en 1998 como tratamiento alternativo a la cirugía o radioterapia en el carcinoma *in situ* y en el cáncer de pulmón microinvasivo⁽²⁶⁾.

Como técnica paliativa en los enfermos con obstrucción de la vía aérea por tumores irreseccables, la coagulación y vaporización con láser Nd:YAG o diodo es la técnica considerada el "patrón de oro". La TFD en tumores avanzados que obstruyen la vía aérea puede ofrecer más ventajas en lesiones periféricas ya que se aplica con broncoscopia flexible. Comparada con

la fotorresección con láser Nd:YAG, la desobstrucción paliativa con la TFD es más completa y duradera y consigue una mayor supervivencia⁽²⁷⁾.

5. Contraindicaciones

La TFD está contraindicada de forma general en pacientes con porfiria o alergia a porfirinas. Esta técnica no debe emplearse cuando se requiera una desobstrucción urgente, o en tumores voluminosos localizados en tráquea o carina traqueal por el riesgo de obstrucción de la luz con el material esfacelado y edema postratamiento. También está contraindicado cuando exista infiltración de un gran vaso, por riesgo de hemorragia o en presencia de fistulas traqueo-esofágicas o broncopleurales. Esta técnica no es útil en infiltraciones submucosas o compresiones extrínsecas.

6. Resultados

En el tratamiento del cáncer en estadio precoz, la PDT consigue respuestas completas en el 75% de los casos, con recurrencias del 30%⁽⁵⁾. La eficacia es mayor en tumores superficiales menores de 1 cm o nodulares menores de 0,5 cm, alcanzando respuestas completas en más del 90%. La visualización broncoscópica del margen de la lesión y el área menor de 1 cm son las variables que mejor se asocian con una alta tasa de respuesta completa. En neoplasias radiológicamente ocultas, la PDT como alternativa a la cirugía podría evitar la cirugía entre un 22 y un 66% de los casos.

En la paliación de tumores, la TFD comparada con la fotorresección con láser ha demostrado una eficacia similar a la semana y mayor tasa de respuesta al mes (respuestas parciales y completas del 42 al 62% para la TFD frente al 19-36% para el láser Nd:YAG). También el tiempo de respuesta es mayor con la TFD⁽²⁷⁾.

7. Complicaciones

La fotosensibilidad cutánea y ocular es el mayor inconveniente de este tratamiento ya que las células epidérmicas y de la retina permanecen sensibilizadas durante un periodo de 4 a 6 semanas, lo que obliga a tomar precauciones para evitar la exposición solar, a fuentes de luz (oftalmoscopios, pulsioxímetros, lámparas quirúrgicas, etc.), o calor intenso (braseros, secadores de pelo, etc.). Con este tratamiento puede producirse obstrucción de la vía aérea con estenosis crítica por la inflamación o por descamación del tejido esfacelado. También se han descrito perforaciones o

hemorragia fatal en tumores que invaden grandes arterias. Se ha descrito fiebre en un 20% de los casos y disnea por obstrucción de la vía aérea por edema o esfácelos.

Endoprótesis traqueobronquiales (stents)

1. Concepto y evolución histórica

Los stents o prótesis son tubos de diferentes formas, tamaños y materiales, que se utilizan para mantener la luz de diversas estructuras^(2,28,29). La palabra *stent* procede del apellido de un dentista británico que ejerció a finales del siglo XIX Charles R. Stent. En 1915, Brunings y Albrecht, siguiendo las enseñanzas de Killian, colocaron las primeras prótesis en tráqueas estenosadas de varios pacientes. En 1933, Cangfield y Norton son los primeros en documentar la colocación de una prótesis metálica de plata en un niño de 2 años con estenosis laríngea. En 1965, Montgomery desarrolló el uso de prótesis de silicona en T para su utilización en las estenosis traqueales, con objeto de estabilizar o reconstruir la luz de la vía aérea, evitando el colapso de la misma. En 1990, Dumon diseñó una prótesis de silicona que se puede colocar a través del broncoscopio rígido, y desde entonces se han desarrollado diferentes prótesis con la aplicación de distintos materiales, tratando por una parte de minimizar las posibles complicaciones y por otra la posibilidad de su colocación a través del broncoscopio flexible.

2. Modelos

Las prótesis traqueobronquiales las podemos clasificar ampliamente en 2 categorías: metálicas y de silicona (Fig. 5). Las de silicona fueron las primeras que se desarrollaron a mitad de 1960. La mayoría de los estudios confirman que la mucosa traqueobronquial tolera bien su utilización a largo plazo, su principal ventaja es que son fácilmente removibles y sus desventajas son: la migración, la retención de secreciones y necesidad de utilización con broncoscopia rígida para su colocación. Las metálicas son más distensibles, ciertos tipos se pueden colocar con el broncoscopio flexible, y se adaptan mejor a la morfología de la vía aérea, pero suelen producir mayor tejido de granulación o crecimiento tumoral a través de la malla, lo que se intenta obviar recubriéndolas de diferentes materiales con mejor biocompatibilidad. Asimismo, presentan

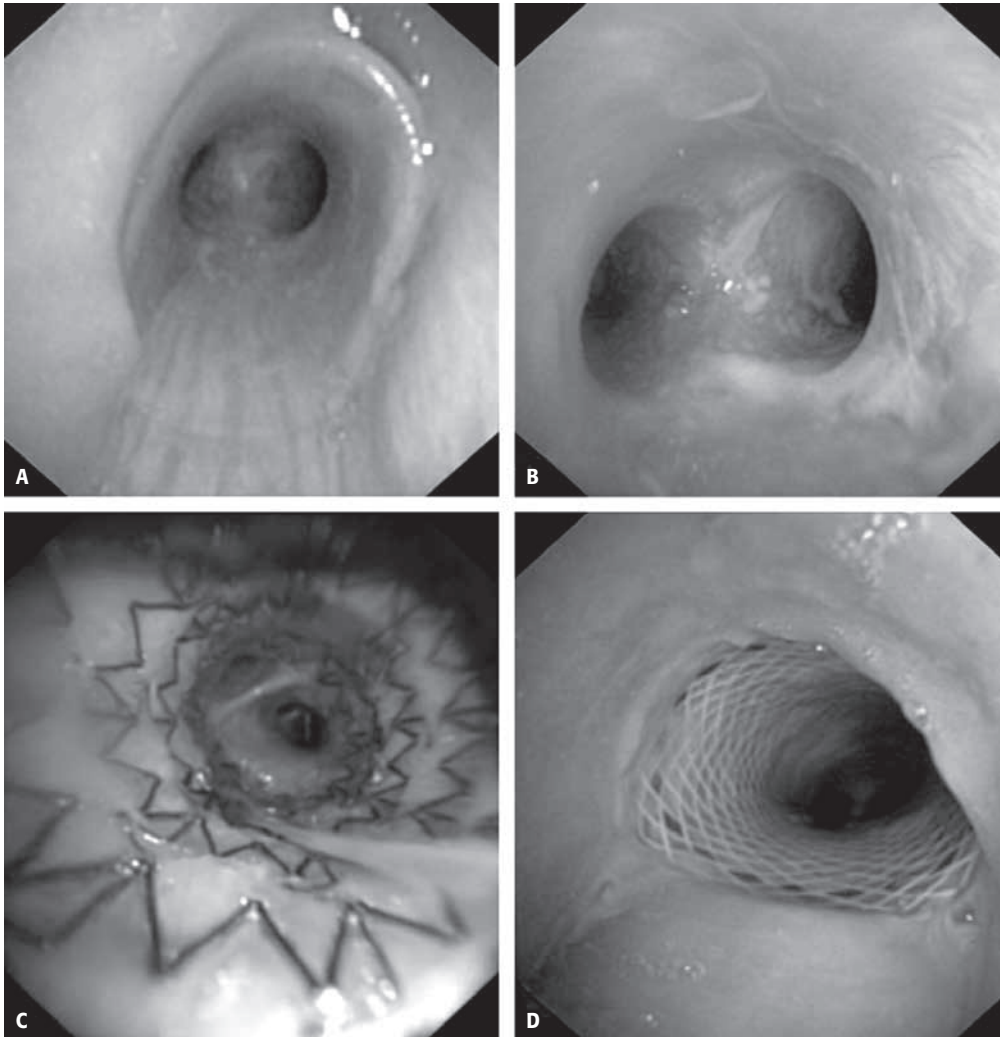


Figura 5. Prótesis endobronquiales. A y B) Dumon bifurcada. C) Alveolus. D) Polyflex.

mayores dificultades para su removilización. Ambos tipos son estructuralmente fuertes y su fuerza resiste la compresión que produce la estenosis; quizás las metálicas son más utilizadas por los radiólogos al ser radioopacas y las de silicona, más utilizadas por los broncólogos.

3. Indicaciones

El objeto de los *stents* traqueobronquiales es el de paliar los efectos de una obstrucción y estabilizar la vía aérea principal. En la actualidad existe evidencia de que la colocación de prótesis en estenosis mayo-

res del 50% de la luz de la vía aérea central alivia los síntomas, prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida. Aunque la indicación fundamental se realiza en estenosis secundarias a compresión extrínseca, otras indicaciones se realizan para la estabilización de forma preventiva tras la reopermeabilización de una lesión neoplásica intraluminal. Dentro de la etiología benigna, la indicación más frecuente es la estenosis secundaria a intubación orotraqueal prolongada o secundaria a traqueotomía, que clásicamente se trataban con dilataciones repetidas. Otras indicaciones de patología benigna potencialmente tratables con endoprótesis

son las estenosis postquirúrgicas, traqueomalacia y las fistulas traqueobronquiales. Las contraindicaciones absolutas son la inestabilidad médica, que no permite soportar una anestesia general, o alérgica al material de la prótesis.

4. Técnica

En el caso de utilizar prótesis de silicona, la más utilizada es la de Dumon, su colocación se realiza a través del broncoscopio rígido, introduciéndola en el portaprótesis y empujándola con el vástago pulsador, intentando soltarla en la porción distal de la lesión y removiéndola si es necesaria la recolocación. En el caso de prótesis metálicas, algún tipo se puede colocar mediante broncoscopio flexible, y cada una de ellas se acompaña de diferentes dispositivos para su colocación.

5. Cuidados

La realización de fibrobronoscopias periódicas aseguran evitar las complicaciones y, si éstas se producen, objetivarlas y resolverlas antes de que se produzca una estenosis importante, por lo que se recomienda un control en los primeros días y, posteriormente, trimestrales. Asimismo, es importante la fluidificación de la vía aérea utilizando aerosoles con suero fisiológico y mesna cada 8 horas con objeto de evitar la retención de secreciones y formación de tapones de moco.

6. Complicaciones

Las complicaciones no son infrecuentes y varían en frecuencia y gravedad según las prótesis utilizadas: a) formación de tejido de granulación que puede provocar diferente grado de disnea, sobre todo con el esfuerzo; b) retención de secreciones, que es más frecuente si la prótesis obstruye parcialmente un orificio bronquial o no se realiza el cuidado apropiado de la prótesis; c) crecimiento del tumor a través de la malla, en caso de utilizar prótesis metálica, con la consiguiente obstrucción; d) migración de la prótesis; si la migración es hacia cuerdas suelen presentar disfonía, sibilancias y tos, y si la migración es distal, tos y disnea; e) hemoptisis por erosión y perforación vascular, más frecuente con prótesis metálicas; f) infección en la pared de la prótesis o en la mucosa adyacente a la misma de tipo bacteriano o micótico; g) dehiscencias de la pared traqueobronquial; h) rotura de los alambres metálicos.

7. Resultados

En el caso de patología maligna, aunque el efecto será paliativo, las prótesis mejoran la calidad de vida al disminuir la tos, disnea, retención de secreciones y neumonías postobstructivas, e incluso algunos autores reportan mejoría en la supervivencia. En el grupo de patología benigna en más de un 80% las prótesis pueden resolver la estenosis y en un gran porcentaje es posible una posterior retirada.

A pesar de que existe gran experiencia en la colocación de prótesis, es fundamental la evaluación rigurosa individual de cada caso, valorando en qué pacientes la cirugía sería una buena alternativa y, en caso de decidir la colocación de una prótesis, qué beneficios vamos a obtener y qué tipo de prótesis utilizar en cada caso, comparando las posibles complicaciones y la experiencia en su manejo.

POTENCIALES TÉCNICAS BRONCOSCÓPICAS TERAPÉUTICAS EN UN FUTURO PRÓXIMO

Las válvulas endobronquiales son dispositivos unidireccionales diseñados para la reducción de volumen pulmonar en enfisema heterogéneo impidiendo la entrada de aire en los bronquios lobares y segmentarios superiores y permitiendo el paso del aire espirado y secreciones desde bronquios más distales. El colapso selectivo de una zona enfisematosa pretende la descompresión del parénquima sano, mejorar la mecánica ventilatoria y aumentar el gasto cardíaco. Existen dos modelos de válvulas, una en forma "de paraguas" (Spiration®, Redmon, Washington, EE.UU.) y otra en forma de "pico de pato" (Zephyr®, Emphasys Medical, Redwood City, California, EE.UU.), en fase de ensayos clínicos. La colocación se realiza con las válvulas plegadas en dispositivos de liberación que se introducen por el canal de trabajo del broncoscopio flexible. Al igual que la cirugía de reducción de volumen, produce una mayor tolerancia al ejercicio y una mejoría moderada de la función pulmonar⁽³⁰⁾, más clara en pacientes con cisuras íntegras sin circulación colateral entre lóbulos⁽³¹⁾.

La termoplastia endobronquial es un procedimiento basado en la aplicación de calor por radiofrecuencia que reduce la cantidad y capacidad contráctil del músculo liso bronquial. Esta modalidad terapéutica, aún en fase de ensayo clínico, constituiría el primer tratamiento no farmacológico del asma. Se realiza en

tres bronoscopias flexibles separadas por tres semanas cada una en las que se tratan los distintos lóbulos por segmentos de 5 mm, todos los bronquios de 3 a 10 mm de diámetro salvo los del lóbulo medio⁽³²⁾. Han sido publicados estudios en 16 asmáticos leves con un seguimiento de dos años sin grupo control, otro en 70 asmáticos moderados y severos con un grupo control con tratamiento convencional y con un seguimiento de un año⁽³³⁾, y está pendiente de publicación un ensayo en asma grave con un grupo control con broncoscopia fingida. Los resultados preliminares indican que es un tratamiento que reduce el número de agudizaciones y de síntomas diarios a largo plazo, con una discreta mejoría funcional en el FEV₁ y test de metacolina.

BIBLIOGRAFÍA

- Bolliger CT, Mathuer PN, Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J*. 2002; 19: 356-73.
- Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D, et al. Interventional pulmonary procedures. Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest*. 2003; 123: 1693-717.
- Bota S, Auliac JB, Paris C, Metayer J, Sesboüe R, Nouvet G, et al. Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1688-93.
- Kennedy TC, McWilliams A, Edell E, Sutedja T, Downie G, Young R, et al. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer. *Chest*. 2007; 132: 221S-33S.
- Mathur RN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003; 123: 176S-80S.
- Seijo LM, Sterman DH. Interventional pulmonology. *N Engl J Med*. 2001; 344: 740-9.
- Erst A, Fellen-Kopman DF, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 1278-97.
- Hautmann H, Gamarra F, Pfeifer KJ, Huber RM. Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheo-bronchial disease: indications and results. *Chest*. 2001; 120: 43-9.
- Freitag L, Ernst A, Unger M, Kovitz K, Marquette CH. A proposed classification system of central airway stenosis. *Eur Respir J*. 2007; 30: 7-12.
- Jain P, Mehta AC. Endoscopic management of benign airway stenosis. En: Beamis JF, Mathur PN, eds. *Interventional Pulmonology*. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 29-42.
- Personne C, Colchen A, Leroy M, Vourc'h G, Toty L. Indications and technique for endoscopic laser resections in bronchology. A critical analysis based upon 2,284 resections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986; 91: 710-5.
- Brichet A, Verkindre C, Dupont J, Carlier ML, Darras J, Wurtz A, et al. Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Respir J*. 1999; 13: 888-93.
- Díaz-Jiménez P, Ferrero E, Martínez-Ballarín JJ. Silicone stents in the management of obstructive tracheobronchial lesions: 2 years experience. *J Bronchology*. 1994; 1: 15-8.
- Mehta AC, Lee FY, Cordasco EM, Kirby T, Eliachar I, De Boer G. Concentric tracheal and subglottic stenosis: management using the Nd-YAG laser for mucosal sparing followed by gentle dilatation. *Chest*. 1993; 104: 673-7.
- Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycin: effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits, and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001; 110: 1-6.
- Simpson CB, James JC. The efficacy of mitomycin-C in the treatment of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2006; 116: 1923-5.
- Cosano J, Muñoz L, Jurado B, et al. Topical mitomycin-c for recurrent bronchial stenosis after lung transplantation. *J Bronchol*. 2008; 15: 281-3.
- Cavaliere S, Dumon JF. Laser Bronchoscopy. En: Bolliger CT, Mathur PN, eds. *Interventional Bronchoscopy*. Vol 30. Basel: Karger; 2000. p. 108-19.
- Díaz-Jiménez JP, Rodríguez AN, eds. *Broncoscopia láser*. En: *Neumología Intervencionista*. Barcelona: Tecnograf; 2000. p. 31-57.
- Homasson JP. High-frequency thermocoagulation. Use in bronchial endoscopy. *Rev Mal Respir*. 1999; 16: 625-32.
- Coulter TD, Mehta AC. The heat is on: impact of endobronchial electrosurgery on the need for Nd-YAG laser photoresection. *Chest*. 2000; 118: 516-21.
- Van Boxem TJ, Venmans BJ, Schramel FM, van Mourik JC, Golding RP, Postmus PE, et al. Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J*. 1998; 11: 169-72.
- Sutedja C, Schramel PMNH, Smit HJF, et al. Bronchoscopic electrocautery as an alternative for Nd:YAG laser in patients with intraluminal tumor. *Eur Respir*. 1996; 9: 258s-9s.
- Homasson JP, Mathur PN. Cryotherapy in endobronchial disorders. En: Beamis JF, Mathur PN, eds. *Interventional Pulmonology*. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 68-81.
- Fischer R, Huber RM. Endoluminal brachytherapy in central lung cancer. En: Bolliger CT, Mathur PN, eds. *Interventional Bronchoscopy*. Prog Respir Res. Vol 30. Basel: Karger; 2000. p. 146-58.
- Reynolds T. Using lasers and light-activated drugs, researchers home in on early lung cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90: 417-8.
- Díaz-Jiménez JP, Martínez-Ballarín JE, Lluñell A, Ferrero E, Rodríguez A, Castro MJ. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur Respir J*. 1999; 14: 800-5.

28. Edell ES, Henri G, Colt HG, Dumon JF. Tracheobronchial prostheses. En: *Bronchoscopy*. Prakash UBS: Raven Press; 1994. p. 301-11.
29. Colt HG. Silicon Airway stents and expandible endobronchial stents. En: *Interventional pulmonology*. Beamis JF Jr, Mathur PN, eds. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 97-127.
30. Wan IY, Toma TP, Geddes DM, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest*. 2006; 129: 518-26.
31. Fessler HE. Collateral ventilation, the bane of bronchoscopic volume reduction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 423-4.
32. Mayse ML, Laviolette M, Rubin AS, Lampron N, Simoff M, Duhamel M, et al. Clinical Pearls for Bronchial Thermoplasty. *J Bronchol*. 2007; 14: 115-23.
33. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al; AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1327-37.

Técnicas intervencionistas en patología pleural (toracoscopia médica/drenaje pleural tunelizado)

B. Romero Romero, J. Martín Juan

TORACOSCOPIA

Introducción

La toracoscopia fue descrita por primera vez en 1910 por HC Jacobsen, como procedimiento diagnóstico en dos casos de pleuritis tuberculosa⁽¹⁾. Este médico sueco publicó posteriormente, en 1921, la primera serie de casos de toracoscopia, describiendo una técnica de cauterización de adherencias pleuro-pulmonares durante la colapso-terapia que se utilizaba en ese momento como tratamiento de la tuberculosis.

En las siguientes décadas, esta técnica se orientó casi exclusivamente al tratamiento de lesiones pulmonares cavitadas (inducción de neumotórax tras sección de adherencias pleuro-pulmonares mediante la aplicación de electrocauterio, "operación de Jacobsen").

La pleurodesis vía toracoscópica fue utilizada en Europa y Estados Unidos entre 1920 y 1950 en los casos de derrames pleurales malignos recurrentes y neumotórax.

Entre 1965 y 1990 la toracoscopia fue virtualmente ignorada en los Estados Unidos, y sin embargo en Europa se siguió realizando por un pequeño número de especialistas en patología pleural, lográndose en esta época algunos avances importantes dentro de la técnica.

En la década de los setenta, tras el declinar del uso de la toracoscopia como procedimiento terapéutico en la tuberculosis, algunos centros en Países Bajos⁽²⁾, Alemania⁽³⁾ y Francia⁽⁴⁾ continuaron utilizando la tora-

coscopia como procedimiento diagnóstico y terapéutico en otras enfermedades, como hemos comentado anteriormente (fundamentalmente derrames pleurales malignos y neumotórax).

A mediados de la década de los ochenta se empezaron a diseñar instrumentos que, además de la toma de biopsias, permitieran intervenir sobre las estructuras intratorácicas. A finales de esta década se desarrollaron las videocámaras adaptables a los endoscopios surgiendo el término VATS (*video-assisted thoracic surgery*). Es en ese momento cuando surge el término toracoscopia médica para distinguir la técnica convencional descrita por Jacobsen de la VATS.

A diferencia de la VATS, la toracoscopia médica es normalmente realizada por neumólogos en la sala de endoscopia respiratoria bajo anestesia local con sedación/analgesia intravenosa consciente, se usa una única puerta de entrada habitualmente y es utilizada para el diagnóstico de la patología pleural y pleurodesis.

Equipo necesario para la realización de una toracoscopia

Para la realización de una toracoscopia, además del instrumental necesario para el acceso a la cavidad pleural, la equipación estándar consiste en: toracoscopio (trocar y óptica), fuente de luz y distintas pinzas de biopsia (en tamaño y flexibilidad) para la obtención de muestras en distintas patologías (Fig. 1).

Existen 2 tipos de toracoscopios: rígidos y semirrígidos. El toracoscopio rígido proporciona una excelente



Figura 1. Material necesario para la realización de una toroscopia.

visión y mejor orientación de la cavidad pleural, permite la obtención de biopsias de gran tamaño, utilizando un solo punto de entrada, y es muy útil cuando las lesiones están situadas sobre superficies duras (por ejemplo, las costillas). El toroscopio semirrígido es más caro y frágil, el canal de trabajo es más pequeño y por tanto las biopsias también, siendo además más complicada la toma de biopsias sobre superficies duras. Sin embargo, permite una mejor visión lateral e incluso posterior; además, los neumólogos estamos acostumbrados a la utilización del broncoscopio flexible, por lo que nos resulta más familiar el toroscopio semirrígido⁽⁵⁾ (Fig. 2).

Cada tipo de toroscopio tiene sus indicaciones según sospecha clínica de patología subyacente y hallazgos ecográficos. Así, en nuestra experiencia, el toroscopio semirrígido está más indicado en derrame pleural neoplásico no complicado, sin adherencias y cuando no hay sospecha de mesotelioma. Para el

resto de indicaciones, sobre todo en los casos de pulmón atrapado, adherencias visibles, sospecha de mesotelioma o empiema, está claramente indicado el toroscopio rígido.

El diámetro óptimo para el toroscopio es de 7 mm. Diámetros mayores (10-12 mm) requieren el uso de mayor cantidad de anestésico local, además de mayor cuidado en la exploración porque suelen producir más dolor, además de existir un mayor riesgo de daño de los vasos y nervios intercostales. Existen trócares más pequeños (3 mm) que se utilizan en la denominada minitoroscopia, que precisan de la utilización de una segunda puerta de entrada para la toma de biopsias^(6,7,8).

Para la realización de una toroscopia es necesario un buen equipo de succión que permita extraer todo el líquido pleural. También es necesario un adecuado equipo de monitorización que incluya al menos



Figura 2. Toroscopios rígido y semirrígido.

pulsioxímetro y electrocardiograma, siendo aconsejable también un monitor de tensión arterial.

Técnica de la toroscopia

Antes de realizar la exploración es necesario explicar al paciente en qué consiste la técnica y qué sensaciones puede experimentar durante la ejecución de las distintas maniobras. De este modo, la toroscopia puede ser muy bien tolerada con anestesia local y moderado consumo de analgésicos por vía sistémica. Previamente a la realización de la misma es necesaria la obtención de un consentimiento informado para su realización.

Hay una serie de cuestiones fundamentales para seleccionar los pacientes candidatos a realización de toroscopia médica diagnóstica y pleurodesis: ¿cuál es la expectativa de vida del paciente?, ¿el paciente es potencialmente tratable con QT/RT?, ¿los síntomas del paciente son atribuibles solo al derrame o hay otra patología añadida?, ¿la disnea mejora de forma significativa y se logra la expansión pulmonar tras torocentesis evacuadora?, ¿existen datos de organización, adherencias, loculaciones en la ecografía torácica o datos objetivos que sugieren un pulmón atrapado?. Estas cuestiones serán discutidas más adelante en este documento.

Así, es importante valorar el estado general antes de indicar la exploración, prestando especial atención a la presencia de hipoproteinemia o debilidad extrema del paciente, edemas generalizados o infiltración de la pared del hemitórax a explorar, y además hay que valorar la presencia de tos intensa, ya que esta puede dificultar mucho la exploración y favorecer la aparición de enfisema subcutáneo.

En pacientes con EPOC deben tener un estudio funcional respiratorio reciente, más aún si el paciente presenta síntomas de agudización no justificados por la cuantía del derrame pleural.

En la evaluación previa a la realización de toroscopia médica son fundamentales los siguientes estudios: Rx tórax con proyecciones posteroanterior y lateral (aconsejable la realización de Rx de tórax postevacuación), electrocardiograma, además de una analítica general con hemograma, bioquímica y estudio de coagulación, requiriéndose un conteo de plaquetas superior a 60.000 por mm^3 , además de realizar los estudios habituales de coagulabilidad (no es recomendable la realización de esta técnica con $\text{INR} > 2$).

La utilización de TAC torácica previa es altamente recomendable, fundamentalmente cuando la toroscopia se realiza en pacientes con derrame pleural recidivante de etiología desconocida, fundamentalmente para valorar la existencia de lesiones en el hemitórax contralateral. Por este motivo, en nuestro centro no se realiza ninguna toroscopia sin la realización previa de TAC torácica. La ecografía torácica es una exploración fundamental en la valoración previa del paciente, ya que informa sobre el punto de entrada más adecuado, la cuantía del derrame, el grado de colapso pulmonar, la presencia de adherencias o loculaciones y el grado de dificultad técnica.

El uso de premedicación en la toroscopia no ha sido sujeto a estudios randomizados. Como premedicación se suele utilizar atropina 1 mg intramuscular/subcutánea para prevenir reacciones vasovagales, fundamentalmente en pacientes jóvenes. Recomendamos el inicio de pauta de heparina de bajo peso molecular subcutánea el día previo a la exploración, para prevenir la posibilidad de complicación tromboembólica.

La sedación/analgésia durante el procedimiento se realiza utilizando dosis progresivas de un narcótico (morfina, petidina, fentanilo) además de una benzodiazepina que suele ser midazolam (cuya dosis también titulamos de forma progresiva). En los últimos años se está extendiendo el uso de propofol con el que se consigue una sedación más profunda y, por tanto, una exploración más cómoda para el toroscopista en la mayoría de las ocasiones. El uso de propofol requiere estar suficientemente familiarizado con este medicamento ya que es frecuente la aparición de depresión respiratoria al usarlo, aunque el tiempo de vida media del propofol es corto, por lo que suele revertir rápidamente.

La aplicación de la anestesia local en la zona de inserción se debe realizar de forma cuidadosa y generosa, en ambos bordes de las costillas y en varias direcciones. Se realiza con mepivacaína al 2% sin vasoconstrictor, utilizando 30 ml como cantidad promedio. En nuestra experiencia, la aplicación de la anestesia local es uno de los pasos más importantes en la realización de esta técnica, ya que una correcta anestesia de la zona después permitirá una mayor movilidad del trocar y, por tanto, una mejor visualización de la cavidad pleural. Tras una mínima incisión, se realiza disección roma por planos. En esta fase, antes de la entrada del trocar, realizamos colocación de puntos en U enfrentados.

El paciente ha de estar monitorizado, siempre con O₂ suplementario (con SatO₂ > 90%), y en decúbito lateral.

La vía de entrada elegida dependerá de la localización radiológica de las lesiones pleurales (tratando siempre de eludir la mama), pero la más usual es a nivel del 5º-6º espacio intercostal a nivel de la línea axilar anterior, media o posterior. Existen algunos trabajos en la literatura que hablan sobre la utilidad de la ecografía torácica para localizar el mejor punto de entrada previamente a la realización de la toracoscopia, fundamentalmente en pacientes con derrames pleurales loculados o con menor cantidad de líquido pleural^(8,9). Seguidamente a la introducción del trocar se procede a la evacuación del líquido pleural (en caso de que haya derrame) de forma intermitente para dejar pasar aire pasivamente al interior de la cavidad pleural y así conseguir el colapso pulmonar. En ningún caso se deben aplicar presiones positivas (superiores a la atmosférica) en el interior de la cavidad pleural^(5,6,7).

Las biopsias deben ser tomadas preferiblemente de lesiones localizadas en zonas posteriores e inferiores de la pleura parietal, siendo más seguro tomarlas sobre la pleura que cubre los arcos costales cuando sea posible⁽⁵⁾.

Si la toracoscopia tiene como fin la pleurodesis en derrames pleurales malignos, el líquido pleural tiene que ser evacuado totalmente antes de la instilación de la sustancia sinfisante. Nuestro grupo emplea talco (libre de impurezas) como agente sinfisante, utilizando normalmente 4 gramos del mismo. La pulverización del talco la realizamos con ayuda de una jeringa de las usadas para alimentación. A la jeringa se le acopla una sonda de las de polietileno, cuyo extremo se introduce hasta el vértice pleural, pulverizando después el talco al tiempo que se mueve dicha sonda dentro de la cavidad pleural dirigiendo los movimientos en zig-zag con el trocar, con objeto de favorecer la dispersión intrapleural del talco.

Finalizada la exploración, se coloca un tubo de drenaje pleural (recomendado de grueso calibre, 24-28 F). En un principio, se deja el drenaje en sistema subacuático sin aspiración y, después de tres horas, se empieza a aplicar succión progresiva hasta alcanzar una presión negativa de unos 20 cm de H₂O (como promedio), aunque en alguna ocasión se puede llegar a 30-40 cm de H₂O. Para evitar una reexpansión pulmonar demasiado rápida, y así la existencia de fuga aérea, se incrementa la presión de forma progresiva y

cuidadosa (5-10 cm de H₂O cada 3 horas) hasta alcanzar esa presión negativa de 20 cm de H₂O. El drenaje se mantiene hasta que se comprueba la reexpansión pulmonar, y en el caso de la pleurodesis de derrames pleurales malignos hasta que el volumen de líquido pleural drenado no supere los 100 ml al día⁽⁶⁾.

Contraindicaciones de la toracoscopia

Existen pocas contraindicaciones absolutas para la realización de la toracoscopia, siendo la principal la ausencia de cámara pleural (fundamentalmente a causa de abundantes bridas) que impedirá la introducción del toracoscopio. Parece lógico pensar también que no se realizará en pacientes que no puedan tolerar la ventilación unipulmonar. De esta forma no son buenos candidatos para la realización de esta técnica los pacientes con EPOC en situación de insuficiencia respiratoria global. No se recomienda tampoco en los casos de hipoxemia que no se justifica por un gran derrame pleural, dado que puede existir otra patología parenquimatosa asociada.

Cuando existen lesiones en el hemitórax contralateral no es recomendable la realización de toracoscopia médica, en estos casos se recomienda VATS con anestesia general e intubación orotraqueal.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular en situación inestable tampoco deberían someterse a este procedimiento antes de su estabilización.

No se debería tampoco realizar la toracoscopia en pacientes con plaquetopenia < 60.000/mm³ o con INR > 2, antes de la corrección de los mismos.

La necesidad de toracoscopia se debería considerar de forma muy cuidadosa en los pacientes con fibrosis pulmonar en estadio muy avanzado, ya que tras la inducción del neumotórax puede ser muy difícil la completa reexpansión pulmonar⁽⁷⁾.

Complicaciones de la toracoscopia

La mayoría de las complicaciones de la toracoscopia se relacionan con una inadecuada selección de los pacientes. En pacientes adecuadamente seleccionados la toracoscopia bajo anestesia local es una técnica segura. Las complicaciones más severas descritas en los diferentes estudios publicados son: enfisema subcutáneo, complicaciones cardiovasculares transitorias, empiema, fiebre, sangrado excesivo y embolismo aéreo.

Cuando la toracoscopia con fin terapéutico para inducir sínfisis pleural, el agente más utilizado es el talco.

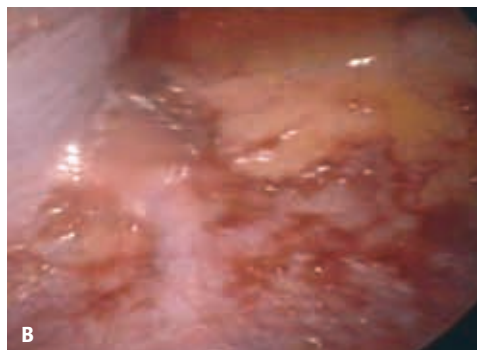
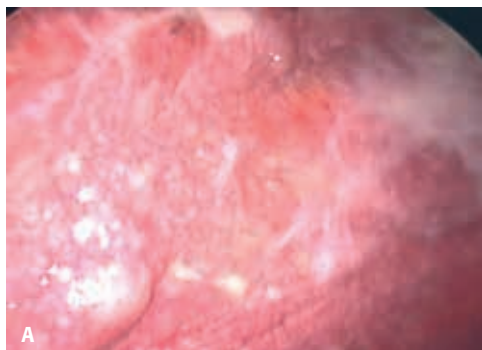


Figura 3. Imagen toroscópica de mesotelioma pleural.



Figura 4. Imagen toroscópica de metástasis de adenocarcinoma.

En los últimos años ha surgido una gran controversia en la seguridad del uso del talco como agente sinfisante; sin embargo, en un trabajo publicado en *Lancet* en 2007⁽¹⁰⁾ se concluye que el talco libre de impurezas y con un adecuado tamaño de sus partículas es un agente seguro y eficaz en la pleurodesis en los derrames pleurales malignos, no encontrando ningún caso de distrés respiratorio en un total de 558 pacientes.

Indicaciones de la toroscopia

La toroscopia médica puede ser realizada con fines tanto diagnósticos como terapéuticos. La indicación diagnóstica más frecuente es en el manejo de los derrames pleurales recidivantes de etiología desconocida y, también, en los neumotórax para comprobar si existe alguna lesión responsable del mismo.

La indicación terapéutica más frecuente es la pleurodesis en derrames pleurales malignos, también en neumotórax. Cada vez se está utilizando más en el

manejo de los empiemas para conseguir la eliminación de bridas en derrames multiloculados. Existen otras indicaciones de tratamiento bastante menos extendidas entre los neumólogos como son: simpatectomía en hiperhidrosis, biopsias pulmonares en neumatías intersticiales difusas⁽⁵⁾.

1. Toroscopia médica en derrames pleurales malignos

La toroscopia es el procedimiento diagnóstico de elección cuando el derrame pleural persiste más de dos semanas y la citología es negativa con un rendimiento diagnóstico superior al 95%. Permite tomar bajo control visual amplias biopsias de la pleura parietal y visceral, también permite valorar la carga tumoral en la cavidad pleural y aplicar pleurodesis en el mismo acto⁽¹¹⁾ (Figs. 3, 4 y 5).

La existencia de metástasis pleurales implica la existencia de una enfermedad neoplásica avanzada,

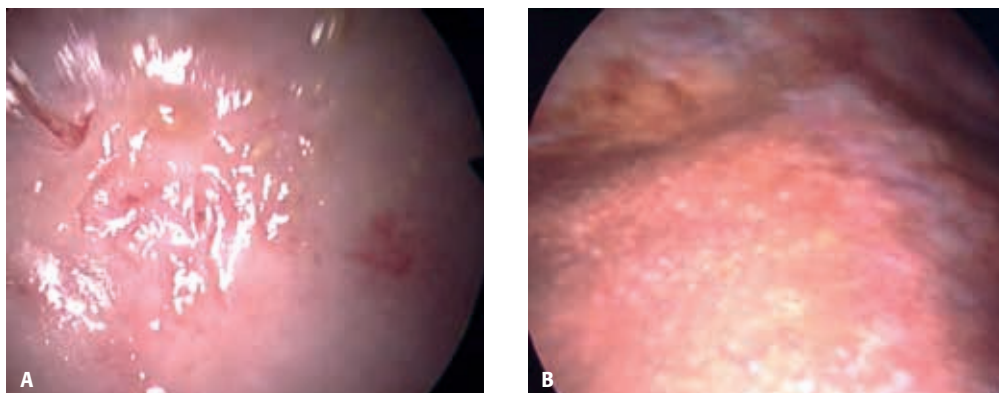


Figura 5. Imagen toracoscópica de pleuritis inespecífica.

por lo que no es posible el tratamiento curativo. La terapéutica se orienta solo a paliar los síntomas controlando el derrame pleural. Para saber cuál es el momento ideal para efectuar la pleurodesis en un paciente con DPM, debemos tener en cuenta los siguientes elementos:

1. Es importante saber si la sintomatología del paciente (fundamentalmente la disnea) es atribuible directamente al derrame pleural. En la mayoría de los casos el pulmón está macroscópica o microscópicamente afectado de forma difusa (metástasis múltiples y/o linfangitis carcinoma-tosa), lo que naturalmente contribuye a la disnea que presenta el paciente. Se debe esperar un éxito aceptable de la pleurodesis cuando la disnea mejora al extraer el líquido pleural; no obstante, por los motivos antes mencionados, esta mejoría se ha de usar solo como guía solo cuando es muy evidente tras la evacuación del líquido pleural⁽¹²⁾.
2. En los derrames pleurales recidivantes, cabe preguntarse si, dada la previsible evolución hacia el aumento del mismo y por consiguiente de la sintomatología, no sería adecuado plantear la pleurodesis de forma precoz. De esta forma propiciaríamos un mejor resultado de la misma, al realizarla antes de que el pulmón llegue a estar atrapado por el engrosamiento pleural tumoral⁽¹²⁻¹⁴⁾.
3. Al planteamos la pleurodesis en un DPM, tenemos que saber si el pulmón será capaz de reexpandirse tras la evacuación completa del derrame pleural. Si la superficie pulmonar está totalmente cubierta por lesiones tumorales o por una capa de fibrina, o

bien el bronquio principal está obstruido por una masa tumoral, es improbable que se consiga la completa reexpansión pulmonar. Los datos que sugieren un pulmón atrapado son: imposibilidad de drenar el derrame pleural por aparición de síntomas como tos u opresión torácica, falta de expansión pulmonar demostrada por Rx o ecografía y la aparición de hidroneumotórax tras evacuación (sobre todo si la punción se ha realizado con control ecográfico). La confirmación de esta situación puede realizarse por el hallazgo de presiones pleurales muy negativas en las toracocentesis previas⁽¹⁵⁾. La reexpansión pulmonar es difícil si la presión pleural cae más de 20 cm de H₂O por litro de líquido extraído.

4. Obviamente, el uso de técnicas agresivas como la pleurodesis no se debería plantear en pacientes cuya expectativa de vida es muy corta. Existen también estudios en los que se encuentra relación entre niveles bajos de pH y glucosa en líquido pleural (pH < 7,20 y glucosa < 60 mg/dl) con una menor expectativa de vida^(12,16). En estos casos se recomienda un tratamiento más conservador con toracocentesis evacuadoras, o incluso a través de drenajes pleurales tunelizados⁽¹⁷⁾.

El talco es el agente más empleado en la pleurodesis de los derrames pleurales malignos. Su efecto sinfisante se encuentra bien acreditado (eficacia media del 93%), siendo además un agente barato y ampliamente disponible. El talco empleado debe estar libre de contaminantes (asbesto y otros) y con un tamaño de partículas superior a 15 micras.

La rentabilidad diagnóstica de la toracoscopia médica en pacientes con derrame pleural maligno está condicionada por los siguientes factores: inadecuada selección, realización o no de estudio ecográfico previo, mala tolerancia de la técnica, exploración no sistemática de la cavidad pleural y la obtención de muestras deficientes. Por otra parte, buena parte del éxito de la pleurodesis radica no solo en la técnica de realización, sino en el manejo adecuado de las presiones de succión y los cuidados del sistema de drenaje, valorando la permeabilidad y la identificación de posible fuga aérea en la reexpansión.

2. Toracoscopia médica en derrames pleurales benignos

En el caso de los derrames pleurales recidivantes de etiología benigna se deben cumplir los siguientes criterios para la realización de la pleurodesis: el derrame pleural debe ser sintomático, se debe excluir la presencia de un pulmón atrapado y además no existe alternativa terapéutica o esta ha fallado.

3. Toracoscopia médica en neumotórax

En las diferentes normativas existentes sobre neumotórax cada vez existe más consenso en el manejo conservador (aspiración manual, drenaje torácico de calibre fino) en el primer episodio de neumotórax espontáneo^(18,19). También existe acuerdo en que ya en el segundo episodio se debe realizar un tratamiento para prevenir/evitar las recidivas. Las opciones de tratamiento incluyen la pleurodesis, pleurectomía asociada a bullectomía vía toracotomía o VATS, o la pleurodesis con talco en suspensión vía toracoscopia médica. Muchas técnicas combinan la pleurodesis con talco además de la bullectomía, pero existen trabajos que ponen de manifiesto que la resección de bullas/*blebs* no mejora los resultados de la pleurodesis con talco⁽²⁰⁾.

En un estudio multicéntrico prospectivo, Tschopp JM y cols.⁽²¹⁾ demostraron que la pleurodesis con talco mediante toracoscopia médica es un procedimiento seguro, con baja morbilidad, además de ser un tratamiento coste-efectivo en pacientes con neumotórax espontáneo primario con necesidad de tubo de drenaje.

La normativa SEPAR para el manejo del neumotórax⁽¹⁹⁾ recomienda reservar la pleurodesis con talco mediante toracoscopia médica en los casos en los

que no existe contraindicación quirúrgica o una grave enfermedad de base.

4. Toracoscopia médica en empiemas

El manejo de los derrames pleurales paraneumónicos complicados y empiemas requiere de una evaluación clínica muy cuidadosa, además de una intervención precoz en el momento en el que se ven loculaciones en la Rx/ecografía torácica. Mientras que el uso de fibrinolíticos parece controvertido⁽²²⁻²⁴⁾, la toracoscopia puede ser útil, especialmente cuando se realiza de forma precoz cuando el tubo de drenaje falla. La utilidad de la toracoscopia reside fundamentalmente en la rotura de bridas para crear una única cavidad pleural, dando salida a todo el líquido pleural y facilitando así la posterior reexpansión⁽²⁵⁾.

5. Otras indicaciones

- **Biopsia pulmonar en enfermedades intersticiales difusas:** los resultados son comparables con los obtenidos en biopsias por VATS. En los casos en los que se sospecha una vasculitis es mejor la realización de VATS.
- **Simpatectomía para el control de la hiperhidrosis:** los resultados obtenidos a corto plazo son similares a los obtenidos con técnicas quirúrgicas pero con una menor morbilidad⁽²⁶⁾.

DRENAJE PLEURAL TUNELIZADO

En los últimos años se ha extendido el uso de estos catéteres para el control de los derrames pleurales malignos, incluso como alternativa a la pleurodesis con talco.

Su colocación esta especialmente indicada en pacientes con pulmón atrapado, o en aquellos con corta expectativa de vida o aquellos en los que ha fallado un intento previo de pleurodesis⁽²⁷⁾. En aproximadamente un 50% de los casos se ha descrito sínfisis pleural espontánea tras la colocación del drenaje, aunque en algunos trabajos se propone la instilación de talco a través del drenaje para complementar su efecto terapéutico⁽²⁸⁾.

Sus principales inconvenientes radican en el coste del sistema (existen algunos trabajos que hablan de que sería una técnica coste-efectiva fundamentalmente en los pacientes con expectativa de vida corta al disminuir la necesidad de estancia y/o visitas al hospital)⁽²⁹⁾, riesgo de infección, invasión neoplásica de la zona

de inserción y pérdida crónica de proteínas por las evacuaciones repetidas de líquido pleural.

La principal ventaja de los drenajes pleurales tunelizados es que permiten la evacuación periódica de los derrames pleurales recidivantes sin necesidad de acudir al hospital, lo que supone una mejora en la calidad de vida del paciente. Los cuidadores y el paciente deben ser educados acerca de los cuidados diarios necesarios para evitar complicaciones, además de la forma correcta de realizar las evacuaciones. Normalmente se indica a los pacientes que en domicilio no deben drenar más de 1.000 ml para evitar la aparición de complicaciones, igualmente se recomienda el drenaje en domicilio cada 2-3 días. Cuando la cantidad de líquido pleural drenada en 3 sesiones consecutivas es inferior a 50 ml en cada una de ellas, se recomienda al paciente contactar con el equipo médico para valorar la retirada del drenaje⁽²⁷⁾.

Es fundamental para el éxito de esta técnica el seguimiento del paciente por parte del equipo médico que ha colocado el drenaje, en nuestro caso los pacientes tienen el teléfono de contacto de nuestra Unidad para cualquier duda, además de las visitas periódicas que realizamos al paciente para comprobar la correcta evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Jacobus HC. Ueber die Möglichkeit die Zystoskope bei untersuchung seröser höhlungen anzuwenden. *Munch Med Wochenschrift*. 1910; 40: 2090-2.
- Swierenga J, Wagenaar JPM, Bergstein PGM. The value of thoracoscopy in the treatment of diseases affecting the pleura and lung. *Pneumologie*. 1974; 151: 11-8.
- Brandt HJ. Diagnostik der pleura-erkrankungen einschliesslich thoraskopie und biopsie. *Thoraxchir Vask Chir*. 1974; 22: 371-80.
- Boutin C, Viallat JR, Aelony Y. *Practical thoracoscopy*. Berlin: Springer Verlag; 1991.
- Rodríguez Panadero F. *Medical Thoracoscopy*. *Respiration*. 2008; 76: 363-72.
- Rodríguez Panadero F. La toroscopia hoy: indicaciones y procedimiento. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40(Supl 6): 49-54.
- Rodríguez Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J*. 2006; 28: 409-21.
- Tassi GF, Davies RJO, Noppen M. Advanced techniques in medical thoracoscopy. *Eur Respir J*. 2006; 28: 1051-9.
- Hersh CP, Feller-Kopman D, Wahidi M, Garland R, Herth F, Ernst A. Ultrasound guidance for medical thoracoscopy: A novel approach. *Respiration*. 2003; 70: 299-301.
- Janssen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodríguez-Panadero F, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007; 369: 1535-9.
- Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, De Pablos Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Actualización*. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 235-49.
- Rodríguez Panadero F, Romero Romero B. Management of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17: 269-73.
- Reshad, Inui K, Takahashi Y, Hitomi S. Treatment of malignant pleural effusion. *Chest*. 1985; 88: 393-7.
- Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL. Control of pleural effusions in patients with breast cancer: a randomized trial. *Cancer*. 1983; 53: 737-9.
- Light RW, Jenkinson SG, Minh V, George RB. Observation on pleural pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis*. 1980; 121: 799-804.
- Sánchez Armengol A, Rodríguez Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited: report in 125 cases. *Chest*. 1995; 107: 1454-6.
- Seijo L, Campo A, Alcaide AB, Lacunza M, Armendáriz AC, Zulueta J. Manejo ambulatorio del derrame pleural maligno mediante colocación de un catéter de drenaje tunelizado. Experiencia preliminar. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 660-2.
- 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 II): ii39-ii52.
- Rivas de Andrés JJ, S López MF, Molins López Rodó L, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 437-48.
- Janssen JP, Schramel FMNH, Sutedja TG, Cuesta MA, Oosterhuis WP, Ostmus PE. Videothoroscopic appearance of first and recurrent pneumothorax. *Chest*. 1995; 108: 330-4.
- Tschopp JM, Boutin C, Astoul P, Janssen JP, Grandin S, Bolliger CT, et al. Talcage by medical thoracoscopy for primary pneumothorax is more cost-effective than drainage: a randomized study. *Eur Resp J*. 2002; 20: 1003-9.
- Diacon AH, Theron J, Schuumans MM, Van de Wal BW, Bolliger CT. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 49-53.
- Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. UK controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005; 352: 865-74.

24. Bouros D, Tzouveleakis A, Antoniou KM, Heffner JE. Intrapleural fibrinolytic therapy for pleural infection. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007; 20: 616-26.
25. Brutsche MH, Tassi GF, Gyork S, Gokcimen M, Renard C, Marchetti GP, et al. Treatment of sonographically stratified multiloculated thoracic empyema by medical thoracoscopy. *Chest.* 2005; 128: 3303-9.
26. Noppen M, Herregodts P, D'Haese J, Dhaens J, Vincken W. A simplified T2-T3 thoroscopic symphaticolysis technique for the treatment of essential hyperhidrosis. Short-term results in 100 patients. *J Laparoendosc Surg.* 1996; 6: 151-9.
27. Gillen J, Lau C. Permanent indwelling catheters in the management of malignant pleural effusions. *Thorac Surg Clin.* 2013; 23: 63-71.
28. Freeman RK, Ascoti AJ, Mahidjara RS. A propensity-matched comparison of pleurodesis or tunneled pleural catheter in patients undergoing diagnostic thoracoscopy for malignancy. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96: 259-64.
29. Rial MB, Lamela IP, Fernandez VL, Arca JA, et al. Management of malignant pleural effusion by an indwelling pleural catheter. A cost-efficiency analysis. *Ann Thorac Med.* 2015; 10: 181-4.

Rehabilitación respiratoria

P. Cejudo Ramos, J.L. López-Campos Bodineau, E. Márquez Martín, F. Ortega Ruiz

INTRODUCCIÓN

Las raíces históricas de la rehabilitación respiratoria (RR) se remontan a finales de los años 40 y principios de los 50, cuando en Estados Unidos y en otros lugares se crearon las primeras unidades especializadas, fundamentalmente dedicadas a la rehabilitación integral de pacientes con tuberculosis y poliomielitis⁽¹⁾. En los últimos años la situación de la RR se ha modificado de forma muy importante apoyada en la evidencia científica y en el mejor conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC, de sus llamados efectos sistémicos y frecuentes comorbilidades, permitiendo un mejor entendimiento de los cambios inducidos por el proceso de la RR. Asimismo, la RR al ser considerada como un cuidado integral se ha posicionado como una opción óptima para el manejo de las enfermedades respiratorias crónicas y juega un papel fundamental para desarrollar estrategias de promoción del automanejo y de la adopción de estilos de vida saludables que reduzcan el impacto de la enfermedad^(2,3).

Grupos de trabajo integrados por expertos de diferentes sociedades científicas internacionales y a través de documentos de consenso y recomendaciones sobre la RR, han tratado de definir esta disciplina terapéutica como un tratamiento global, aplicado por profesionales diversos, siempre individualizado y sometido a una evaluación previa y de los resultados obtenidos. En este sentido y como referencia, la definición de RR incluida en el documento conjunto de las sociedades americana y europea de respiratorio (ATS-

ERS) del año 2006⁽⁴⁾ supuso un importante refrendo a esta visión renovada de la RR. En la última actualización (año 2013) se ha incluido una nueva definición de la RR: *“La rehabilitación respiratoria es una intervención global basada en una evaluación detallada del paciente seguida de la aplicación de terapias ajustadas a las necesidades individuales y que incluyen, aunque no se limitan a, entrenamiento al ejercicio, educación y terapia del comportamiento, diseñadas para mejorar la condición física y emocional de las personas con enfermedades respiratorias crónicas y para promocionar la adherencia a comportamientos saludables”*⁽²⁾.

En la actualidad se considera que la RR ha demostrado ampliamente su eficacia en la EPOC y no son necesarios más estudios que validen su utilidad. Igualmente, en el documento de consenso sobre el manejo de la EPOC auspiciado por la Organización Mundial de la Salud, *GOLD*, se recomienda la derivación al programa de RR a los pacientes con EPOC en los grados clínicos B, C y D, debiendo ser el ejercicio físico, el consejo nutricional y la educación, los componentes fundamentales del programa⁽⁵⁾. A nivel nacional, la normativa SEPAR para el manejo de la EPOC o guía GESEPOC considera a la RR como una herramienta terapéutica esencial en el tratamiento integral de la EPOC⁽⁷⁾. Cabe destacar que a finales del año 2012 fue publicado el documento titulado *“Estándares de calidad asistencial en rehabilitación respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar crónica”*, encargado por SEPAR a un grupo de expertos y que supone una herramienta

muy útil para la implementación y estandarización del los programas de RR a nivel nacional⁽⁶⁾. Según este documento, se debe derivar a RR a todo paciente con enfermedad respiratoria crónica sintomática y propone criterios de calidad asistencial para 5 grandes grupos de enfermedades en los que estaría indicada la RR: EPOC, enfermedades respiratorias no EPOC con disnea limitante, enfermedades hipersecretoras, enfermedades neuromusculares con síntomas respiratorios y candidatas a resección pulmonar quirúrgica⁽⁸⁾.

REHABILITACIÓN RESPIRATORIA EN LA EPOC

La RR juega un papel fundamental en el actual esquema terapéutico de la EPOC y ha demostrado ser eficaz con un alto nivel de evidencia científica en términos de mejora de los síntomas, la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) aun cuando existan alteraciones irreversibles de la arquitectura pulmonar⁽⁴⁾.

Objetivos

El objetivo fundamental de la RR es optimizar el estado funcional del paciente con EPOC y la participación en su entorno. Para alcanzar estos objetivos, la RR focaliza su acción terapéutica en aquellos problemas que no se derivan de la propia enfermedad respiratoria *per se*, sino de comorbilidades secundarias a la misma, que pueden ser identificadas y tratadas (Tabla 1). Pero además de tener como objetivo el revertir la disfunción muscular periférica y el decondicionamiento físico, las alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, depresión), alteraciones nutricionales y pérdida de masa muscular en los estadios más avanzados de la enfermedad, la RR se involucra en promocionar un estado de vida saludable, incluyendo tratamiento de deshabitación tabáquica, la práctica habitual del ejercicio y la actividad física, vacunación, educación para el conocimiento de la enfermedad y la adherencia a la terapia médica, y estrategias de auto-manejo, como planes activos para el tratamiento precoz y eficaz de las exacerbaciones⁽²⁾.

Beneficios de la RR en la EPOC

1. Beneficios en la capacidad de ejercicio

Los pacientes con EPOC manifiestan estar limitados en su actividad física y característicamente exhiben

TABLA 1. Manifestaciones sistémicas en la EPOC.

A. Disfunción muscular periférica

Mecanismos: decondicionamiento, miopatía esteroidea, malnutrición, disminución masa muscular, hipoxemia, desequilibrios ácido-base, trastornos electrolíticos, inflamación sistémica

B. Disfunción muscular respiratoria

Mecanismos: desventaja mecánica secundaria a la hiperinflación, malnutrición, fatiga diafragmática, miopatía esteroidea

C. Alteraciones nutricionales

Mecanismos: obesidad, caquexia, disminución masa libre de grasa

D. Disfunción cardíaca

Mecanismos: decondicionamiento, cor pulmonale

E. Enfermedad esquelética

Mecanismos: osteoporosis

F. Déficits sensoriales

Mecanismos: tratamientos con esteroides, diuréticos, antibióticos

G. Alteraciones psicosociales

Mecanismos: ansiedad, depresión, pánico, déficit cognitivo, trastornos del sueño, disfunción sexual

una menor capacidad de esfuerzo al ser evaluados mediante pruebas de esfuerzo. La disnea y la fatiga muscular durante el esfuerzo son los factores fundamentales que determinan dicha limitación y bajo los que subyacen diversos mecanismos fisiopatológicos implicados: la *hiperinsuflación dinámica*, la *disfunción muscular periférica*, alteración del intercambio gaseoso o el aumento del trabajo respiratorio. como los más importantes⁽²⁾. Como consecuencia, los pacientes con EPOC tienden al sedentarismo y a una escasa motilidad, que contribuye aún más a la disfunción muscular propia de la EPOC y al descondicionamiento general que manifiestan. Es por eso que el **ejercicio físico es el componente fundamental** de los programas de RR para EPOC, demostrando aumentar la capacidad física, con un grado máximo de evidencia (Tabla 2). Los efectos de la RR sobre la capacidad de ejercicio deben ser valorados mediante las pruebas de esfuerzo ya descritas en otro capítulo del presente libro y que son habituales en los programas de rehabilitación: pruebas de esfuerzo máximo incremental (en cicloergómetro o en tapiz rodante), submáximas a carga constante y

TABLA 2. Beneficios de la rehabilitación respiratoria en pacientes con EPOC.

| Beneficios | Grado de evidencia |
|---|--------------------|
| Mejora la capacidad de ejercicio | A |
| Reduce la intensidad en la percepción de disnea | A |
| Mejora calidad de vida relacionada con la salud | A |
| La intervención educacional es útil | A |
| Disminuye el número de hospitalizaciones, nº días hospitalización y utilización recursos sanitarios | A |
| La RR es coste-efectiva en EPOC | B |
| Reduce ansiedad y depresión asociada a la EPOC | A |
| Entrenamiento de fuerza y resistencia de las extremidades superiores es útil | A |
| Los beneficios perduran más allá del periodo inmediato de entrenamiento | A |
| Mejora la supervivencia | B |
| El entrenamiento de los músculos respiratorios es beneficioso, únicamente en pacientes con debilidad inspiratoria | B |
| La intervención psicosocial como componente único es poco eficaz | C |
| El oxígeno suplementario es beneficioso en la hipoxemia severa inducida por el ejercicio | A |
| La RR es útil en pacientes con enfermedad respiratoria no EPOC | A |

de paseo. Ejemplos más conocidos y validados son el test de 6 minutos y el *Shuttle Walking Test*⁽¹⁰⁾. En los tests de esfuerzo máximo, los datos disponibles⁽¹¹⁾ atribuyen unos incrementos medios en las variables principales $W_{m\acute{a}x}$ (carga de trabajo máxima) y $VO_{2m\acute{a}x}$ (consumo de oxígeno máximo), del 18% y 11%, respectivamente. Los aumentos de la capacidad de tolerancia de esfuerzos submáximos son aún mayores, del orden del 87% de media. En el test de paseo de 6 minutos, el incremento medio en la distancia recorrida es de 49 metros, siendo mayor en los programas de más duración (34,5 m < 28 sesiones vs. 50,3 m > 28 sesiones)⁽⁵⁾.

Probablemente, los mecanismos que sustentan esta mejora de la tolerancia al ejercicio tras RR son una combinación de los siguientes: aumento de la fuerza muscular y de su capacidad oxidativa, mejor eficiencia mecánica muscular, adaptaciones cardiovasculares y en el patrón ventilatorio que tienen como consecuencia una menor hiperinsuflación dinámica^(2,3,11).

2. Beneficios en función muscular periférica

Es ampliamente aceptado que la disfunción muscular esquelética existe en la EPOC y es un factor

limitante de la tolerancia al ejercicio en una parte importante de estos pacientes. Se caracteriza por una disminución de la fuerza y la resistencia musculares, de la capacidad oxidativa muscular y una mayor proporción de fibras musculares tipo II (predominio metabolismo glicolítico). Aunque varios mecanismos puedan estar implicados, los factores causantes de la disfunción muscular esquelética de la EPOC son desconocidos. La inactividad es un factor fundamental, pero también parecen influir el tratamiento con corticosteroides orales, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, la pérdida de peso y masa libre de grasa, fenómenos de apoptosis muscular, y el papel del genotipo en la preservación de la fuerza muscular^(11,12).

En los pacientes con EPOC, tanto un área muscular a nivel del cuádriceps, menor de 70 cm², como el índice de masa libre de grasa (FFMI) menor de 16 kg/ m² en hombres y 15 kg/m² en mujeres y la relación fuerza del cuádriceps/IMC menor del 120% se relacionan con una mayor mortalidad⁽¹³⁾. A nivel muscular, la RR mejora la fuerza y la fatigabilidad de la musculatura periférica, revierte parcialmente la disfunción oxidativa muscular, e incluso aumenta el área de sección muscular^(2,11). Los programas de RR que incorporan entrenamiento tipo fuerza consiguen mayo-

res beneficios en la fuerza del músculo cuádriceps e incrementos que oscilan entre el 16-37%⁽³⁾.

3. Beneficios en actividad física

La inactividad física es un aspecto importante en el paciente con EPOC y existe un creciente interés en el mismo⁽²⁾. Se ha demostrado que está relacionada con una menor supervivencia, peor calidad de vida y una mayor utilización de los recursos sanitarios. De forma global, los estudios que han evaluado el efecto de la RR en la actividad física son escasos y demuestran un beneficio modesto, en ocasiones a largo plazo y del que de momento se desconoce su significación clínica.

4. Beneficios en disnea

La disnea de esfuerzo es el síntoma más común entre los pacientes a los que se les indica la RR. La reducción en la disnea tras cumplimentar un programa de rehabilitación ha sido demostrada en numerosos trabajos y revisiones de la literatura, con un grado de evidencia máximo⁽²⁻⁵⁾ (Tabla 2).

Como mecanismos responsables podemos implicar a la disminución de los requerimientos ventilatorios para una carga de trabajo y un nivel de consumo de oxígeno determinados. Además, los pacientes describen una menor sensación de disnea a niveles idénticos de ventilación, que puede ser consecuencia de una menor hiperinflación dinámica y de la desensibilización a la disnea. Solo en los pacientes con debilidad muscular inspiratoria, el aumento de la fuerza muscular inspiratoria tras rehabilitación, podría estar implicado en la mejoría de la sensación de disnea⁽¹¹⁾.

5. Beneficios en la calidad de vida relacionada con la salud y en el estatus psicológico

La RR ocasiona ganancias en la calidad de vida de los pacientes con un grado de evidencia y recomendación máximo^(2,3,7,8). Sin embargo, sus efectos pueden no ser apreciables para el paciente de forma tan inmediata como los efectos sobre la tolerancia al ejercicio, ya que requieren adaptaciones en su estilo de vida⁽³⁾. En estudios de meta-análisis se han demostrado cambios tras RR en cuestionarios específicos como CRDQ (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*) o el SGRQ (*St. George Respiratory Questionnaire*) que han alcanzado la significación clínica o diferencia mínimamente importante (MID), + 0,5 puntos y -4

puntos, respectivamente, tanto en puntuación global como en cada una de las dimensiones. Igualmente, el muy utilizado cuestionario CAT (*COPD assessment test*) también responde a los programas de RR. Estos efectos beneficiosos se han obtenido tanto en programas de RR hospitalaria, como en régimen ambulatorio o domiciliario^(3,7,8).

Los efectos de la RR en el bienestar psicosocial de los pacientes, sobre todo en lo referente a la ansiedad y depresión, han sido menos estudiados. Los resultados publicados hasta ahora son discrepantes, probablemente porque solo cabría esperar efectos en aquel subgrupo de pacientes que están ansiosos o deprimidos antes de empezar la RR y que se estima podrían estar entre el 20-40% de los pacientes referidos para rehabilitación^(2,7).

6. Beneficios en la utilización de los recursos sanitarios

La evidencia que soporta el beneficio de la RR sobre el uso de los recursos sanitarios y el coste-efectividad de esta intervención ha pasado a ser máxima en los últimos años (evidencia A, Tabla 2). En un año de seguimiento tras la aplicación de la RR, se ha obtenido una disminución en el número de hospitalizaciones y el número de días de hospitalización^(14,15). Otros efectos son la disminución en las visitas domiciliarias y en el número de reagudizaciones. Un aspecto importante es que los programas extrahospitalarios en régimen ambulatorio, que son los más habituales, han demostrado ser costo-efectivos⁽²⁾.

7. Beneficios en supervivencia

Los efectos de la RR sobre la supervivencia analizados hasta ahora no aportan una evidencia lo suficientemente clara. En la revisión de Troosters et al, del 2005, los autores hacen un análisis conjunto de los trabajos publicados y obtiene una estimación de la reducción del riesgo de muerte a corto plazo tras RR, de un 31%, aunque sin significación estadística⁽¹¹⁾. En la actualidad, se considera que la capacidad de esfuerzo y la disfunción muscular de los sujetos con EPOC son determinantes principales de la mortalidad, independientemente del FEV₁ y de la edad^(16,17). También se ha demostrado que un índice de calidad de vida bajo y un nivel alto de disnea se relacionan, respectivamente, con más hospitalizaciones y una mayor mortalidad. Dado que, si la RR ha demostrado mejorar

la disnea, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, todas ellas circunstancias que parecen relacionarse con una menor mortalidad, entonces, no sería extraño que pudiéramos obtener beneficios evidentes de la RR sobre la supervivencia. De todos modos, las evidencias actuales al respecto son débiles y sería necesario realizar estudios de, al menos, 3 años de seguimiento para que tengan suficiente calidad metodológica⁽²⁾.

Selección de pacientes

Una adecuada selección de los pacientes es fundamental para que un programa de RR tenga éxito. La RR en la EPOC está indicada en todo paciente en fase estable de su enfermedad que, a pesar de recibir un tratamiento médico adecuado y completo, manifiesta disnea persistente, intolerancia al ejercicio y una restricción de sus actividades habituales^(2-5,7,8) (Tabla 3). Además, debe tratarse de un paciente motivado, ya que el proceso de la RR supone a menudo un importante esfuerzo físico, psicológico y de tiempo, si bien en ocasiones es posible incrementar el nivel de motivación de un paciente a medida que asiste a las sesiones de RR. Se han descrito tasas de abandono de los programas de RR elevadas, de hasta el 20%, relacionadas con la enfermedad en sí, pero también con problemas logísticos^(2,8). Por tanto, la accesibilidad puede ser un factor importante para garantizar la adherencia al tratamiento, luego se deben dar facilidades al paciente, incluso con los medios de transporte⁽⁸⁾.

En caso de pacientes fumadores, no existen razones para que sean excluidos, aunque evidentemente es deseable que dejen de fumar y deben participar en programas de deshabituación tabáquica^(2,3,7,8).

El documento sobre los estándares en RR establece como criterios de calidad para derivación al equipo de RR e indicación del tratamiento, respectivamente, la remisión de pacientes con disnea medida por la escala mMRC ≥ 2 a pesar de seguir un tratamiento médico adecuado, y un índice BODE de al menos 3 puntos⁽⁸⁾. Para cumplir el estándar de calidad se debe remitir al paciente con un documento de derivación de su médico de referencia y, a su vez, el paciente debe firmar un consentimiento informado previo a su inclusión en el programa, donde se le expliquen los objetivos, beneficios, posibles riesgos y componentes del programa⁽⁸⁾.

No existen criterios de exclusión absolutos para realizar un programa de RR, salvo la existencia de

TABLA 3. ¿Qué pacientes pueden beneficiarse de la rehabilitación respiratoria?

A. EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)

B. Enfermedades respiratorias diferentes de la EPOC

- Asma bronquial
- Bronquiectasias
- Fibrosis quística
- Enfermedades intersticiales
- Hipertensión pulmonar
- SAHS (síndrome de apnea-hipopnea)

C. Afectaciones pleurales

- Derrame pleural, empiema

D. Enfermedades extrapulmonares con manifestaciones respiratorias

- Afecciones, deformidades de la caja torácica: fibrotórax, toracoplastia, cifoescoliosis, secuelas postpoliomielíticas, espondilitis anquilosante
- Traumatismos torácicos (aislado/politraumatismo)
- Grandes quemados
- Ataque cerebrovascular
- Enfermedades neuromusculares: lesionado medular, miopatías, distrofias, enfermedades degenerativas
- Síndrome post-polio

E. Cirugía

- Pre y post-trasplante pulmonar
- Pre y post-cirugía de reducción de volumen
- Pre y post-cirugía de resección pulmonar
- Cirugía abdomen alto
- Trasplante cardiaco, cirugía cardiaca

F. Enfermo geriátrico

G. Minusvalía con comorbilidad de enfermedad respiratoria

trastornos psiquiátricos que impidan la colaboración del paciente y de otras enfermedades que no permitan una práctica segura del ejercicio. En ocasiones, la coexistencia de enfermedades osteoarticulares, cardiovasculares, metabólicas o musculares, únicamente exige modificar, que no excluir, alguno de los componentes del programa. Tampoco la edad y la severidad de la enfermedad suponen impedimento alguno a la hora de plantear un programa de RR, ya que los beneficios son independientes de ambas circunstancias, y así, es posible obtener buenos resultados de la RR en pacientes con edades incluso por encima de los 75 años o en los muy severamente afectados^(7,8).

Respecto a la aplicación de la RR en diferentes "momentos" de la enfermedad, estudios recientes han demostrado que iniciar la RR poco tiempo después de una hospitalización por exacerbación de su EPOC disminuye el uso subsecuente de recursos sanitarios, ingresos y posiblemente el riesgo de mortalidad, siendo este uno de los aspectos que más se ha destacado en el nuevo consenso ATS-ERS sobre RR publicado en 2103. Por tanto, parece que ya no se considera la estabilidad de la enfermedad como una condición indispensable para la inclusión en RR^(2,3).

Respondedor/no respondedor. A pesar de los beneficios que obtienen la mayoría de los pacientes, existe una determinada proporción de pacientes con EPOC (hasta un 30%) que no consiguen mejorar con la RR o al menos en una magnitud similar a la mayoría, y son los considerados "no respondedores". El problema es definir bien un "no respondedor", ya que en ocasiones depende del tipo de medida que se utilice para la evaluación, o de la falta de intensidad/duración del entrenamiento o bien, que el paciente puede mejorar por ejemplo en calidad de vida, y no hacerlo en capacidad de esfuerzo. También hay que considerar que en sujetos sanos la respuesta al entrenamiento en la musculatura esquelética es muy variable y es un fenómeno mediado genéticamente. Por tanto, la variabilidad en la respuesta al entrenamiento no es específica de la EPOC. Los pocos estudios disponibles apuntan que los más respondedores son los EPOC con intolerancia al esfuerzo debida fundamentalmente a la debilidad muscular más que a la limitación ventilatoria. Un estudio reciente demuestra mejor respuesta en esfuerzo y calidad de vida en los pacientes que desarrollaron fatiga a la contractilidad del cuádriceps durante el entrenamiento⁽¹²⁾.

Evaluación del paciente y de resultados

Dependiendo de la complejidad del programa que podamos ofrecer al paciente, las mediciones a tener en cuenta para valorar a los pacientes referidos a RR son muy diversas. Algunas de ellas son variables fundamentales para la indicación individualizada del entrenamiento en la RR (VO_2 máx, W máx, fuerza máxima), además de para medir sus resultados. En la última actualización GOLD, se recomienda que la valoración del paciente en programa de RR debería incluir:

- Hª clínica detallada y exploración física.
- Evaluación de la función respiratoria pre y post-broncodilatador.

- Valoración de la capacidad de esfuerzo.
- Evaluación de la calidad de vida y del impacto de la disnea.
- En pacientes con pérdida de masa muscular se debe medir la fuerza de los músculos respiratorios (inspiratorios y espiratorios) y de los músculos de las extremidades inferiores (ms. cuádriceps).

Las dos primeras valoraciones servirán para establecer la idoneidad del paciente para ser incluido en RR y para determinar el estado basal del paciente. No se utilizarán en la evaluación de los resultados, salvo para calcular el índice BODE. Las otras tres valoraciones sirven para la evaluación inicial y final de la RR⁽⁶⁾. De manera detallada, en la Tabla 4 se especifican estas mediciones, incluyendo los test y pruebas más habituales.

Últimamente se le da mucha importancia a la valoración del estado nutricional del paciente, porque nos permite detectar situaciones deficitarias de forma precoz, y es fundamental el estudio antropométrico (peso, talla, IMC, pliegue cutáneo) al que se puede añadir el uso de la técnica de bioimpedanciometría eléctrica, herramienta muy útil para conocer la composición corporal⁽¹⁸⁾.

Desde el año 2004 disponemos de una herramienta sencilla, que puede ser aplicada para valorar los efectos de la RR y que simplifica mucho esta evaluación: el índice BODE, compuesto de la disnea mMRC, FEV_1 , distancia en test 6 min e IMC. Se ha demostrado que cambios en el índice BODE tras RR (media de casi -1 punto) tienen implicaciones en el pronóstico del paciente con EPOC⁽¹⁹⁾.

Componentes terapéuticos de la rehabilitación respiratoria

Para alcanzar sus objetivos, la RR debe incluir el abordaje de numerosos problemas no respiratorios, por lo que su actuación abarca un extenso abanico terapéutico, representado en la figura 1. Al contrario de lo que sucede con la función pulmonar en la EPOC, que sufre un daño prácticamente irreversible, la musculatura esquelética es un objetivo terapéutico fundamental. Así, el entrenamiento muscular, como componente primordial de los programas de RR, es de momento, la única intervención que se ha mostrado capaz de mejorar la disfunción muscular periférica en la EPOC y, en la actualidad, un programa de RR no se considera como tal si no

| TABLA 4. Evaluación del paciente pre y post-rehabilitación: valoración clínica y funcional. | |
|--|--|
| A. Historia clínica | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Historia tabáquica, ingresos, oxigenoterapia domiciliaria • Comorbilidades: cardiopatía isquémica, HTA, problemas osteoarticulares, deformidades esqueléticas, claudicación intermitente, etc. • Síntomas respiratorios: disnea, tos, expectoración (repercusión en la vida diaria del paciente) • Situación laboral, entorno familiar y social, grado independencia funcional, motivación y disponibilidad para RR | |
| B. Exploración física | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Taquipnea o taquicardia basal, asincronías respiratorias, tiraje, respiración paradójica • Estado nutricional, peso, talla, musculatura espiratoria y abdominal competente • Balance articular de extremidades | |
| C. Valoración funcional respiratoria | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Espirometría, volúmenes pulmonares estáticos, estudio de difusión pulmonar y gases arteriales | |
| D. Valoración capacidad ejercicio | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de paseo: test de 6 minutos, <i>Shuttle walking test</i> • Pruebas de esfuerzo máximo: bicicleta ergométrica/tapiz rodante • Pruebas de resistencia o submáximas | |
| E. Valoración fuerza muscular | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Fuerza muscular periférica: clínica de 0 a 5, test de 1 RM, dinamómetros • Masa muscular: medición circunferencias, medición de áreas transversales mediante TAC, RMN y ecografía, bioimpedanciometría • Fuerza músculos respiratorios: presión inspiratoria y espiratoria máximas (PImax, PEmax) | |
| F. Valoración estado nutricional | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Índice de masa corporal, bioimpedanciometría | |
| G. Valoración disnea | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Diagrama de coste de oxígeno, escala del <i>Medical Research Council</i> MRC (grados de 1 al 5, o de 0 a 4 en la versión modificada), índice basal/transicional de disnea de Mahler (BDI/TDI), escalas de Borg y analógica visual | |
| H. Valoración calidad de vida | |
| <ul style="list-style-type: none"> • CRQ (<i>Chronic Respiratory Questionnaire</i>), St. George's Respiratory Questionnaire | |
| I. Valoración psicológica | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad y depresión mediante la escala hospitalaria de ansiedad y depresión HADS, escalas de Goldberg | |

incluye entrenamiento general. Otros componentes que han demostrado su eficacia son la educación, intervención psicosocial y el entrenamiento de los músculos respiratorios, aunque este último junto con la fisioterapia o la intervención nutricional no son aún considerados componentes imprescindibles dentro de los programas de RR⁽³⁾.

1. Entrenamiento general

La prescripción de un entrenamiento requiere conocimiento y experiencia para interpretar los datos de la valoración inicial del paciente, saber diseñar una pauta individualizada de ejercicio orientada a las necesidades y objetivos que nos hemos planteado

y que garantice una progresión óptima de los beneficios. También hay que minimizar los riesgos y eso implica conocer las indicaciones y contraindicaciones del ejercicio, la medicación, comorbilidades y las preferencias del paciente. Para cualquier modalidad de entrenamiento elegida se debe establecer claramente la duración, intensidad, frecuencia y progresión⁽²⁰⁾. En RR, revertir la disfunción funcional muscular o minimizar sus consecuencias es el objetivo fundamental del entrenamiento muscular general, que debe implicar tanto a extremidades inferiores como superiores y en modalidad de "endurance" –tipo aeróbico– y de fuerza, siempre con un periodo de estiramiento/calentamiento previo de unos 5-10 minutos⁽²¹⁾.

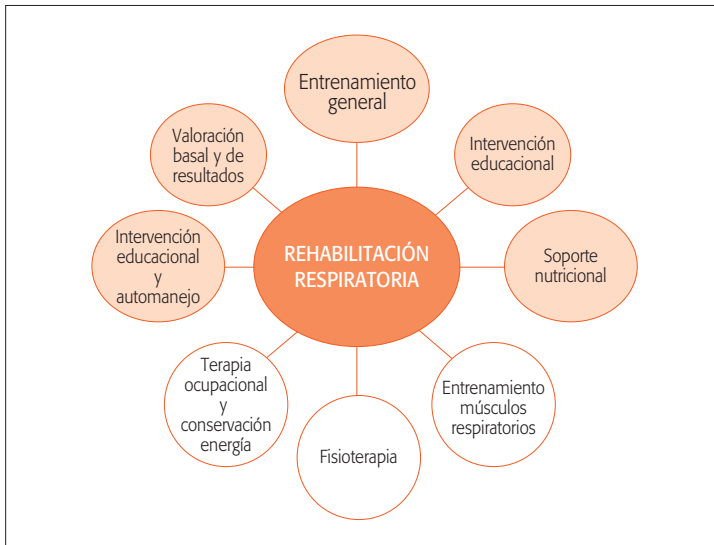


Figura 1. Componentes de la rehabilitación respiratoria. En color, los componentes fundamentales del programa de rehabilitación, con el ejercicio físico como núcleo del mismo, al que se pueden añadir los demás.

1.1. Entrenamiento tipo aeróbico o de *endurance* Miembros inferiores

Es la modalidad de ejercicio más utilizada en RR, existiendo la máxima evidencia para su recomendación^(2,3,7,8). El ejercicio aeróbico es aquel que se realiza con esfuerzos submáximos mantenidos durante un tiempo prolongado y que implica a grandes masas musculares. Este tipo de entrenamiento tiene como objetivo aumentar la tolerancia al ejercicio del individuo a través de la mejora de la función de los grupos musculares implicados, pero también consiguiendo una mejor adaptación a nivel cardiovascular. El tipo de entrenamiento puede influir en las adaptaciones musculares obtenidas, mediante la activación de diferentes vías de transcripción de señales⁽¹²⁾. Por ejemplo, un entrenamiento tipo *endurance* mejora la resistencia a la fatiga muscular permitiendo una utilización más eficiente de los sustratos necesarios para la obtención del ATP. Los mecanismos finales implicados son la inducción de la transformación de las fibras musculares tipo IIb y IIx de contracción rápida y fatigables, a fibras tipo I, de contracción lenta y resistentes a la fatiga, el aumento del número y actividad mitocondriales, y la mejora del transporte de glucosa al interior de la fibra muscular mediante la activación del transportador de glucosa GLUT4⁽¹²⁾. Habitualmente en la RR hospitalaria, el entrenamiento aeróbico de MMII se realiza utilizando cicloergómetros o en tapiz rodante. Existen otras modalidades

de ejercicio aeróbico, como caminar al aire libre, nadar, bailar, marcha nórdica con bastones, etc. En estudios recientes, las modalidades que incluyen caminar han demostrado ser las más adecuadas si el objetivo es mejorar la capacidad de resistencia en la marcha^(2,3,7,8). Algunos de estos modos de ejercicio aeróbico tienen la ventaja de que se pueden practicar fácilmente fuera de una unidad hospitalaria de RR, en el entorno domiciliario del paciente, por lo que son muy recomendables para la fase de mantenimiento de los programas y para los protocolos exclusivamente domiciliarios⁽⁸⁾.

En general, el ejercicio se debe realizar como mínimo 3 veces a la semana y manteniéndose durante, al menos, 20 minutos. En cuanto a la intensidad del entrenamiento, es una cuestión muy importante en la prescripción del ejercicio terapéutico. Se sabe que el nivel de trabajo debe ser elevado porque provoca una mayor respuesta. Generalmente se establece una intensidad de trabajo que oscila entre el 60-80% de trabajo máximo ($W_{m\acute{a}x}$) alcanzado por el paciente en una prueba de esfuerzo máximo inicial^(7,8). Respecto a la duración total del entrenamiento, se recomienda un mínimo de 8 semanas o 20 sesiones⁽⁸⁾.

Miembros superiores

El entrenamiento de *endurance* de MMSS es de gran importancia por la implicación de los mismos en numerosas actividades de la vida diaria y su aplicación en EPOC ha alcanzado la máxima evidencia



Figura 2. Entrenamientos de resistencia y de fuerza de extremidades inferiores.

en la actualidad. Puede hacerse mediante el uso de cicloergómetros de brazos o con pesos pequeños en series de muchas repeticiones^(7,8).

1.2. Entrenamiento interválico

Se trata de una modificación del entrenamiento estándar de resistencia en el que periodos cortos (de uno o dos minutos de duración) de entrenamiento de alta intensidad, se alternan de forma regular con periodos de igual duración de descanso o de trabajo a menor intensidad. De este modo, los pacientes alcanzan niveles altos de esfuerzo, pero con menor disnea y fatiga, y consiguiendo beneficios equivalentes a los del entrenamiento aeróbico clásico^(2,3). Esta adaptación está especialmente recomendada para pacientes más sintomáticos e incapacitados y que no puedan mantener periodos de ejercicio continuo.

1.3. Entrenamiento de fuerza, de MMII y MMSS

Siguiendo el «principio de especificidad», un entrenamiento de fortalecimiento muscular es capaz de aumentar la fuerza y la masa de la musculatura ejercitada. El entrenamiento de fuerza reduce la sarcopenia y facilita la hipertrofia de las fibras musculares tipo IIb y IIx. La evidencia disponible apoya el uso del entrenamiento de fuerza en combinación con el entrenamiento general aeróbico⁽²²⁾, ya que consigue incrementos adicionales en la fuerza muscular periférica⁽²⁻⁴⁾. Además de mejorar la función muscular, el entrenamiento de fuerza puede tener efecto en el

mantenimiento o incremento de la densidad mineral ósea en los enfermos con patología respiratoria crónica.

Para su cumplimiento en RR, habitualmente se recurre a los ejercicios de levantamiento de pesas para miembros inferiores y miembros superiores, realizados en aparatos gimnásticos con cargas elevadas, al 70-85% del peso máximo que se puede movilizar en una única maniobra previa (o test 1 RM), y pocas repeticiones. Una prescripción recomendable sería realizar 1-3 series de 8-12 repeticiones de estos ejercicios en 2-3 sesiones por semana⁽⁶⁾.

El entrenamiento de fuerza requiere una mayor supervisión del paciente y un adiestramiento adecuado del personal, para asegurarnos una correcta cumplimentación y evitar daños potenciales⁽³⁾. En el ámbito domiciliario se recomienda el uso de mancuernas y bandas elásticas por su fácil aplicación^(7,8).

1.4. Entrenamientos combinados

Se trata de programas que incluyen ambas modalidades de ejercicio *endurance*/fuerza, manteniendo la duración, frecuencia e intensidad que los programas con únicos tipos de ejercicio, y compartiendo el tiempo de cada sesión entre ambos. La ventaja es que resulta un ejercicio mucho más variado y se obtienen beneficios complementarios de cada modalidad⁽²¹⁾. Son el tipo de programas más recomendados en la actualidad⁽²⁾.

2. Otras modalidades de entrenamiento

En los últimos años se han probado otros métodos físicos para mejorar la disfunción muscular en la

EPOC. Entre ellos, se ha utilizado la activación de los músculos periféricos, normalmente de extremidades inferiores, mediante la estimulación con corrientes de baja intensidad (por estimulación neuromuscular transcutánea o por estimulación electromagnética)⁽²³⁾. Los resultados han sido muy positivos, sobre todo en pacientes con severa afectación muscular y dificultad para cumplimentar un programa de ejercicios habitual. Entre otras ventajas, puede aplicarse en el domicilio, es barato y aparentemente seguro. También se están aplicando nuevas modalidades de ejercicio como la caminata nórdica con bastones, el ejercicio en piscina, o el entrenamiento muscular excéntrico⁽²²⁾.

3. Medidas suplementarias y de optimización del entrenamiento

En el ámbito de la RR, se pueden utilizar diversos recursos, como por ejemplo aplicar oxígeno suplementario durante el entrenamiento, que se recomienda se administre a los pacientes con hipoxemia severa inducida por el ejercicio⁽²⁴⁾, a unos flujos que nos aseguren una SpO₂ de al menos el 90%, durante el entrenamiento. En aquellos que no sufren hipoxemia pero están sometidos a entrenamientos de alta intensidad, el aporte de oxígeno puede conseguir mayores ganancias en esfuerzos del tipo aeróbico⁽³⁾. La inhalación de helio o de helio con oxígeno a altas concentraciones (helio-hiperoxia) mejora la capacidad inspiratoria, reduce la hiperinflación dinámica, la disnea y mejora la resistencia muscular⁽²⁾. La ventilación no invasiva reduce el trabajo inspiratorio, mejora la oxigenación muscular y la disnea. Su uso como soporte durante el ejercicio supone cierta ventaja adicional al entrenamiento solo en pacientes seleccionados y generalmente con afectación severa. Otra estrategia es limitar la masa muscular implicada en el entrenamiento, disminuyendo el esfuerzo ventilatorio. Se han demostrado beneficios similares en consumo de oxígeno al comparar el entrenamiento en bicicleta de una sola pierna frente a ambas, aunque los efectos en calidad de vida no se conocen⁽²²⁾.

4. Intervención educacional

Los programas de RR suelen incluir educación del paciente y de sus familias, para facilitar el mejor conocimiento de la enfermedad y la mejor cumplimentación del tratamiento. Recientemente se ha demostrado que su aplicación supone un beneficio adicional al entre-

namiento, además de contribuir a mejorar la CVRS y a la menor utilización de los recursos sanitarios. Los programas educacionales de más éxito son aquellos que incluyen la enseñanza del "automanejo" y la prevención y tratamiento de las exacerbaciones^(2,3).

5. Apoyo psicosocial

La incidencia de depresión en pacientes con EPOC es aproximadamente 2,5 veces mayor que en la población general^(2,11). Los programas de RR que incluyen intervención psicológica mejoran más la ansiedad y depresión que aquellos con únicamente entrenamiento al ejercicio. En cambio, su eficacia como tratamiento aislado es escasa^(2,3). Dentro de los programas de RR, el tratamiento psicológico también supone un apoyo fundamental en las terapias de deshabituación tabáquica para los pacientes que continúan fumando.

6. Entrenamiento de los músculos respiratorios (EMR)

El entrenamiento de los músculos inspiratorios no es, hoy por hoy, un componente esencial de la RR^(2,3,8). Este tipo de entrenamiento consigue mejorar la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios, lo que repercute positivamente en la capacidad de ejercicio y la disnea del paciente con EPOC. Tradicionalmente el EMR se ha centrado en los músculos inspiratorios, pero también el entrenamiento de músculos espiratorios mediante ejercicios de prensa abdominal o con dispositivos ventilatorios con resistencia espiratoria, provoca beneficios. La frecuencia del EMR debe ser 2 veces al día, a una intensidad de al menos el 30% de las presiones respiratorias máximas y en sesiones de unos 15 minutos de duración. En el mercado hay distintos dispositivos, como son el Threshold® o dispositivo umbral y el Inspir®, que permiten controlar la carga de trabajo. Estos dispositivos son pequeños, fácilmente manejables y baratos, facilitando enormemente su aplicación en el domicilio del paciente^(7,8). Previo a su uso, es recomendable que el paciente sea instruido por personal especializado y, si es posible, aprendiendo a controlar el patrón respiratorio (preferible patrón lento/volúmenes altos). Por último, el EMR debe asociarse al entrenamiento general y su eficacia es mayor cuando existe una debilidad previa de la musculatura inspiratoria (presión máxima inspiratoria < 60 cm H₂O)⁽³⁾.

7. Fisioterapia

Las técnicas de fisioterapia respiratoria se dividen en 2 tipos básicamente: técnicas facilitadoras de la expectoración y ejercicios respiratorios (reeducación respiratoria y ejercicios de relajación). En los pacientes con EPOC su aplicación rutinaria no suele ser necesaria, pero sí son útiles en pacientes con abundante producción de secreciones o en caso de reagudización⁽⁸⁾. Entre los ejercicios respiratorios, las técnicas de la respiración de labios fruncidos y los ejercicios diafragmáticos son técnicas para mejorar la eficacia ventilatoria y muy populares entre los pacientes. Sin embargo, su uso tampoco está rutinariamente recomendado por la escasa e insuficiente evidencia disponible⁽³⁾.

8. Intervención nutricional

Acompañando a la debilidad muscular en la EPOC, es muy prevalente la existencia de una pérdida de masa muscular y caquexia que se relaciona con una peor función pulmonar, incidiendo en la disfunción muscular periférica característica de la enfermedad y en la reducción de la capacidad de ejercicio. Es destacable que estas alteraciones musculares se presentan fundamentalmente en los pacientes con fenotipo de enfisema pulmonar, más susceptibles de perder peso⁽¹⁸⁾.

La intervención nutricional se considera un componente de los programas de RR. En los pacientes con EPOC delgados y por debajo de su peso ponderal teórico, la terapia de repleción nutricional ha tenido pocos resultados, con unas ganancias de alrededor 0,8 kg frente a 0,6 kg en normopeso. También es controvertida la elección de dietas pobres en hidratos de carbono y ricas en grasas, o las opciones de tratamientos con hormona del crecimiento y anabolizantes para ganar masa muscular, aunque los resultados han sido modestos. Recientemente, una actualización Cochrane que ha evaluado el impacto del soporte nutricional durante al menos 2 semanas en pacientes con EPOC bien nutridos y desnutridos (632 pacientes; 17 estudios) encuentra una evidencia moderada a favor del soporte nutricional para ganar peso entre pacientes con EPOC, especialmente si están desnutridos⁽²⁵⁾. La combinación de este tratamiento con el entrenamiento físico ha demostrado igualmente efectos beneficiosos para ganar peso en pacientes con EPOC desnutridos.

El efecto de la RR sobre el peso en pacientes con EPOC obesos es desconocido⁽³⁾. La existencia de obesidad en este tipo de pacientes compromete la

mecánica ventilatoria, por lo que las dietas hipocalóricas deben estar indicadas⁽²⁾.

9. Terapia ocupacional

Facilita la transformación de las mejoras fisiológicas alcanzadas con la RR, en beneficios relevantes en las actividades de la vida diaria, lo que es crucial para el éxito final del programa. Incluye entrenamiento funcional de las actividades de la vida diaria, estrategias para la conservación de energía y uso de ayudas para deambulación. Recientemente, se ha demostrado que el uso de un andador para pacientes muy severos aumenta la capacidad ventilatoria y la eficiencia al caminar⁽¹¹⁾.

ORGANIZACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

Los programas de rehabilitación deben ser desarrollados según las necesidades individuales de cada paciente y desde una perspectiva de actuación coordinada multidimensional y multidisciplinaria, que en un modelo ideal implicaría la colaboración de diversos trabajadores de la salud: médicos (neumólogo, rehabilitador, atención primaria), fisioterapeutas, ATS especializados, terapeuta ocupacional, psicólogos, dietistas, y asistente social. Al menos uno de los miembros del equipo debe tener dedicación exclusiva, preferentemente el director médico del programa.

Las sesiones de entrenamiento deben repetirse de 3-5 veces por semana. La duración total óptima del programa de ejercicio no se ha establecido aún, pero parece necesario un mínimo de 8 semanas para alcanzar efectos substanciales, aunque programas más prolongados pueden tener mayores y más duraderos efectos. En pacientes con afectación más severa, puede ser necesario prolongar el entrenamiento hasta los 6 meses. En la actualidad se recomienda una duración estándar del programa de RR de unas 12 semanas^(2,3,7,8).

La mayoría de los programas de RR son realizados por equipos hospitalarios, en régimen ambulatorio supervisado, que ha demostrado ser coste-efectiva⁽²⁾ y ser más eficaz en comparación con regímenes domiciliarios poco controlados. Sin embargo, programas domiciliarios diseñados con suficiente intensidad, frecuencia y duración, han demostrado beneficios sustanciales, siendo una alternativa perfectamente equivalente al programa hospitalario. Hay escasos datos de costes comparativos, aunque en un estudio resultó más cara

la sesión realizada en un ámbito comunitario que en el hospital. No hay datos de costes de programas en régimen domiciliario⁽²⁵⁾. Una aplicación adicional de los programas domiciliarios es que pueden tener una gran importancia para intentar mantener las mejorías obtenidas tras una RR convencional, haciendo que los pacientes se acostumbren a integrar el ejercicio en su vida cotidiana.

ESTRATEGIAS PARA EL MANTENIMIENTO DE LOS EFECTOS

Tras un programa de RR, el conseguir que el paciente cambie su hábito habitualmente sedentario e incorpore la actividad física regular a su régimen de vida es el verdadero éxito de la RR. Está documentado que los beneficios tras RR se mantienen como mucho unos 12-18 meses si se abandona la práctica del ejercicio, volviendo el paciente a los niveles de discapacidad previos a la RR. El diseñar programas de mantenimiento que sean sencillos y no requieran un equipamiento sofisticado facilita la cumplimentación de un programa de mantenimiento. Se han ensayado numerosas estrategias para implementar la cumplimentación de estos programas: sesiones de entrenamiento supervisadas quincenales o mensuales, contacto telefónico frecuente, visitas domiciliarias, uso de hojas de registro de la cumplimentación, etc., con resultados dispares. En este sentido, es muy prometedor el papel de la telemedicina para control y supervisión de la RR en domicilio⁽²⁷⁾.

REHABILITACIÓN RESPIRATORIA EN OTRAS PATOLOGÍAS DISTINTAS DE LA EPOC Y OTRAS ENFERMEDADES CON COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

Cada vez disponemos de más información científica sobre la efectividad de la RR en enfermedades distintas a la EPOC⁽²⁾. Sin embargo, aún no se conoce la intervención específica ni los componentes a aplicar, pero es presumible la necesidad de utilizar estrategias particulares para cada enfermedad.

Asma bronquial

Programas de RR multidimensional, que incluyan educación, deshabituación tabáquica, ejercicio físico, fisioterapia, etc., han demostrado beneficios no solo en capacidad física sino también en los síntomas y en la esfera psicosocial del paciente. Como medidas y adap-

taciones a tener en cuenta están el evaluar el broncoespasmo inducido por el ejercicio mediante prueba de esfuerzo específica, aplicarse un broncodilatador previo al entrenamiento o hacer un calentamiento muy progresivo para evitar el broncoespasmo⁽²⁾.

Fibrosis quística (FQ) y bronquiectasias (BQ)

El ejercicio físico y las técnicas fisioterápicas de drenaje deben formar parte de la vida diaria del paciente con FQ. Una revisión Cochrane demuestra beneficios en capacidad de esfuerzo, fuerza muscular y CVRS tras entrenamiento. Particularmente, el ejercicio puede tener un papel importante para mantener la salud ósea⁽²⁸⁾ y disminuir la impedancia mecánica del esputo en estos pacientes⁽²⁾. En programas grupales, hay que tomar medidas de segregación para impedir infecciones cruzadas. En pacientes con BQ, también las técnicas de drenaje bronquial parecen ser importantes, junto con el entrenamiento general, que consigue efectos similares a los EPOC. El entrenamiento de músculos inspiratorios ha mostrado beneficios adicionales.

Enfermedades neuromusculares y deformidades de la caja torácica

Tienen en común el síntoma disnea, que limita su capacidad funcional. Otros problemas a abordar son la tos y la dificultad para expectorar, la movilidad, pérdida de peso o la dificultad para la ingesta de alimentos. La RR en los pacientes con enfermedad neuromuscular debe enfocarse tanto a los músculos esqueléticos como a los respiratorios. La prevención de la rigidez de la caja torácica, facilitar el trabajo diafragmático, adaptar el ejercicio aeróbico al grado de debilidad muscular, progresión de la enfermedad y fatigabilidad, son importantes. El entrenamiento con soporte ventilatorio no invasivo puede ser de gran utilidad en estos pacientes. En pacientes con deformidades torácicas, el papel de la fisioterapia es importante para facilitar la eliminación de secreciones y el del ejercicio ha demostrado ser fundamental para mejorar la disnea, la CVRS y la capacidad de ejercicio^(8,29).

Cirugía de reducción de volumen, resección pulmonar y trasplante pulmonar

Estas estrategias terapéuticas requieren pacientes bien acondicionados, por lo que la RR se está convirtiendo en un componente crucial, tanto previo

como posterior a la cirugía. El estudio NETT (*National Emphysema Treatment Trial*)⁽³⁰⁾ demostró beneficios en variables de esfuerzo, disnea y CVRS. En caso de la cirugía de reducción de volumen y trasplante pulmonar, realizar un programa de RR se ha convertido en un requisito previo indispensable. En la resección pulmonar por cáncer, la RR puede conseguir optimizar funcionalmente al paciente, disminuyendo complicaciones perioperatorias o incluso rescatar para cirugía a un paciente previamente considerado no operable⁽³¹⁾. Tras la cirugía, los programas de ejercicio también son beneficiosos.

Enfermedades intersticiales

Publicaciones recientes han demostrado la eficacia del entrenamiento al ejercicio en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar, con especial mención a la fibrosis pulmonar⁽²⁾. Los efectos han sido importantes, tanto en la distancia recorrida en el test de 6 min, como en CVRS y síntomas, pero parecen estar condicionados por una inclusión precoz en el programa y no perduran tanto como en los EPOC, lo que sugiere que probablemente serán necesarios programas de RR más duraderos. En este grupo de pacientes hay que ser muy cuidadosos en la valoración inicial porque a veces hay que desaconsejar la RR por ser potencialmente perjudicial.

Hipertensión pulmonar

En esta enfermedad, se han obtenido importantes beneficios con programas muy controlados (monitoreización estrecha de saturación, frecuencia cardíaca y síntomas) de baja-mediana intensidad con distintas modalidades de ejercicio aeróbico, de fuerza y entrenamiento muscular respiratorio^(2,32).

Síndrome de apnea-hipopnea

En este grupo de pacientes las evidencias para la aplicación de la RR son muy escasas, aunque hay estudios que han demostrado una menor capacidad de esfuerzo en los pacientes con SAHS, por lo que es razonable pensar en un beneficio de la RR⁽³³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- DeLisa J, Bach J. Rehabilitation of the patient with respiratory dysfunction. En: DeLisa JA, ed. *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1993. p. 952-72.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: e13-e64.
- Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013; 68 (Suppl 2): ii1-30.
- Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 1390-413.
- Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006: CD003793.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 347-65.
- Güell Rous MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G, Morante Vélez F, San Miguel M, Cejudo P, et al. Rehabilitación respiratoria. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 332-44.
- Güell MR, Cejudo P, Rodríguez-Trigo G, Galdiz JB, Casolíve V, Regueiro M. Estándares de calidad asistencial en rehabilitación respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48: 396-404.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 532-55.
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014; 44: 1428-46.
- Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 19-38.
- Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigare R, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: e15-e62.
- Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 809-13.
- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisci-

- plinary pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2000; 355: 362-8.
15. Hui KP, Hewitt AB. A simple pulmonary rehabilitation program improves health outcomes and reduces hospital utilization in patients with COPD. *Chest*. 2003; 124: 94-7.
 16. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Susumo S, Takashi H. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Crit Care Med*. 2003; 167: 544-9.
 17. Decramer M. Pulmonary rehabilitation 2007: from bench to practice and back. *Clin Invest Med*. 2008; 31: E312-8.
 18. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Wim Janssens W, Maurizio Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*. 2014; 44: 1504-20.
 19. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J*. 2005; 26: 630-6.
 20. Bernard S, Ribeiro F, Maltais F, Saey D. Prescribing exercise training in pulmonary rehabilitation: A clinical experience. *Rev Port Pneumol*. 2014; 20: 92-100.
 21. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagómez R, Sánchez H, Castillo J, Montemayor T. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 669-74.
 22. Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P, Gáldiz JB, Gea J, de Lucas P, et al. Normativa SEPAR sobre disfunción muscular de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2015;5 1: 384-95.
 23. Puhan MA, Schünemann HJ, Frey M, Sharplatz M, Bachmann LM. How should COPD patients exercise during respiratory rehabilitation? Comparison of exercise modalities and intensities to treat skeletal muscle dysfunction. *Thorax*. 2005; 60: 367-75.
 24. Ambrosino N, Casaburi R, Ford G, Goldstein R, Morgan MDL, Rudolf M, et al. Developing concepts in the pulmonary rehabilitation of COPD. *Respir Med*. 2008; 102 (Suppl 1): S17-26.
 25. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein RS. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD000998.
 26. Vieira D, Maltais F, Bourbeau J. Home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16: 134 -43.
 27. Goldstein R, Hill K, Brooks D, Dolmage TE. Pulmonary Rehabilitation. A review of the recent literature. *Chest*. 2012; 142: 738-49.
 28. Tejero García S, Giráldez Sánchez MA, Cejudo P, Quintana Gallego E, Dapena J, García Jiménez R, et al. Bone health, daily physical activity, and exercise tolerance in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2011; 140: 475-81.
 29. Cejudo P, Lopez I, Ortega F, Barrot E, Sanchez H, Montemayor T. Pulmonary rehabilitation in patient with chronic respiratory failure secondary to kyphoscoliosis. *Eur Respir J*. 2004; 24(Suppl 48): 521s.
 30. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2059-73.
 31. Jones LW, Peddle CJ, Eves ND, Haykowsky MJ, Courneya KS, Mackey JR, et al. Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesions. *Cancer*. 2007; 110: 590-8.
 32. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 114: 1482-9.
 33. Abad M, Cejudo P, Carmona C, Estudio de la función muscular periférica y de la capacidad de ejercicio en pacientes con síndrome de apneas hipopneas del sueño. *Rev Esp Patol Torác*. 2015 [En prensa].

Ventilación mecánica no invasiva (VNI) en pacientes agudos y crónicos

D. del Castillo Otero, A. Cortés Caballero, A. García Cuesta, N.P. de la Cruz Castro

INTRODUCCIÓN

Bajo el término ventilación no invasiva (VNI) se incluye cualquier forma de soporte ventilatorio sin necesidad de intubación endotraqueal. En las dos últimas décadas el uso de la VNI se ha generalizado tanto en pacientes agudos como crónicos. La VNI ofrece importantes ventajas, como la posibilidad de evitar la intubación y la ventilación invasiva con sus potenciales complicaciones. Además es más cómoda para el paciente, no requiere sedación profunda y permite preservar los mecanismos de defensa de la vía aérea superior⁽¹⁾.

En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, la VNI reduce la intubación traqueal, la morbimortalidad y la estancia hospitalaria. En pacientes crónicos, puede mejorar los síntomas, calidad de vida y ciertos parámetros fisiológicos.

VNI EN PACIENTES AGUDOS

La VNI representa, en la actualidad, una intervención de primera línea en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Las evidencias más fuertes para su uso se disponen en las agudizaciones de la EPOC y en el edema pulmonar cardiogénico, aunque también se ha empleado en el fallo respiratorio agudo de diversa etiología⁽²⁾.

Situaciones clínicas en las que la VNI puede ser útil

Agudización de EPOC

Diversos estudios randomizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas han confirmado la superioridad

de la VNI frente al tratamiento convencional. Comparada con este, la VNI mejora la disnea y parámetros gasométricos, y reduce la tasa de intubación, la estancia hospitalaria y la mortalidad^(3,4). Actualmente la VNI se considera, junto a las medidas terapéuticas habituales, el tratamiento de elección en agudizaciones de EPOC moderadas o severas ($\text{pH} < 7,35$ e hipercapnia), debiendo iniciarse precozmente antes de que exista acidosis grave. En agudizaciones más leves, con $\text{pH} \geq 7,35$, la utilidad de la VNI no está bien establecida⁽⁵⁾.

Edema pulmonar cardiogénico

Tanto la CPAP como la VNI con presión de soporte mejoran el intercambio gaseoso y reducen la intubación endotraqueal en pacientes con edema agudo de pulmón⁽⁶⁾. Ninguna modalidad es superior a la otra, aunque en algunos estudios la VNI ha mostrado una mejoría más rápida⁽²⁾. El impacto de ambas técnicas sobre la mortalidad no está claro. Un amplio estudio reciente no ha encontrado efectos de la VNI en la mortalidad a corto plazo⁽⁷⁾. Sin embargo, un metaanálisis posterior⁽⁸⁾ muestra una disminución significativa de la mortalidad con CPAP.

Asma

No existe suficiente evidencia que apoye el uso de VNI en la agudización grave de asma⁽⁹⁾. Se ha sugerido su aplicación en pacientes que rechazan la intubación o no son candidatos a la misma, o a pacientes muy seleccionados por su capacidad de colaboración, que no respondan al tratamiento médico habitual.

Neumonía adquirida en la comunidad

La utilidad de la VNI en pacientes con neumonía es controvertida, ya que algunos trabajos indican que puede retrasar la intubación y aumentar la mortalidad. En cambio, varios estudios randomizados que han comparado la VNI con tratamiento convencional, demuestran una reducción significativa de la intubación, de la estancia en UCI y de la mortalidad, sobre todo en pacientes con EPOC⁽¹⁰⁾. En estos casos puede probarse la VNI con estrecha vigilancia, sin demorar, si es necesaria, la ventilación invasiva.

Pacientes inmunodeprimidos

El empleo de VNI en pacientes inmunocomprometidos (tratamiento inmunosupresor en trasplantados de órgano sólido o de médula ósea) con insuficiencia respiratoria de diferentes etiologías, se ha asociado a una reducción significativa de las tasas de intubación y mortalidad intrahospitalaria⁽²⁾. Sin embargo, el beneficio de la VNI, comparada con otras formas de ventilación, en pacientes con neoplasias hematológicas no está bien establecido, siendo necesarios más estudios para aclarar su papel en estas situaciones.

Destete de ventilación mecánica y post-extubación

La VNI puede ayudar a acortar el tiempo de destete y prevenir la insuficiencia respiratoria post-extubación y la reintubación, pudiendo ser usada tras la extubación en pacientes de riesgo. No existen estudios, sin embargo, que avalen la utilidad de la VNI en la insuficiencia respiratoria ya establecida tras la extubación, pudiendo incluso aumentar la mortalidad al retrasar la reintubación del paciente⁽¹¹⁾.

Otras indicaciones

Insuficiencia respiratoria postoperatoria

La VNI ha demostrado mejoría de la hipoxemia, así como una disminución de las complicaciones, de la necesidad de intubación y de la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria tras cirugía mayor abdominal y de resección pulmonar⁽¹²⁾. No está claro que pueda ser útil para prevenir la insuficiencia respiratoria postcirugía.

VNI paliativa

En pacientes que han expresado su deseo de no ser intubados o en los no candidatos por condiciones

médicas, la VNI puede plantearse desde dos puntos de vista: como soporte ventilatorio mientras se resuelve un proceso agudo o como tratamiento paliativo para aliviar la disnea o prolongar brevemente la vida del paciente mientras se toman decisiones o se resuelven problemas personales⁽¹³⁾. Deben tenerse en cuenta, en este caso, las molestias propias de la VNI y el riesgo de prolongar la agonía. En caso de usarse mientras revierte el proceso agudo, la VNI puede aumentar la supervivencia en la EPOC y en la insuficiencia cardíaca, con una tasa de éxito de hasta el 50%, mientras que los resultados son peores en pacientes con neumonía o neoplasia terminal.

Traumatismo torácico

Un metaanálisis reciente⁽¹⁴⁾ demuestra que en pacientes con traumatismo torácico la VNI mejora la oxigenación y disminuye la intubación, estancia en UCI y mortalidad. La VNI se ha usado tanto para tratar como para prevenir la insuficiencia respiratoria en estos casos.

Pacientes neuromusculares y toracógenos

La VNI puede emplearse para tratar las agudizaciones de insuficiencia respiratoria crónica, pero ha sido poco estudiada en estas situaciones ya que suponen un porcentaje pequeño de ingresos por insuficiencia respiratoria. Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad neuromuscular rápidamente progresiva, sobre todo cuando presentan afectación bulbar⁽²⁾.

Síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH)

Estos pacientes presentan con frecuencia agudizaciones con empeoramiento de hipercapnia que requieren ingreso y soporte ventilatorio. La aplicación de VNI es eficaz en la mejoría de parámetros gasométricos y de la frecuencia respiratoria⁽¹⁵⁾. Debe plantearse su mantenimiento a largo plazo una vez superada la agudización.

VNI durante broncoscopia

En pacientes críticos, la VNI potencialmente reduce el riesgo de complicaciones de la broncoscopia en pacientes con hipoxemia refractaria⁽¹⁶⁾, y también puede prevenir la hipoventilación en pacientes con SAHS o SOH. Su uso debe reservarse a centros con amplia experiencia en VNI⁽²⁾.

Cuándo iniciar la VNI

El éxito de la VNI requiere una adecuada selección de pacientes que puedan beneficiarse de la misma (Tabla 1). En primer lugar, debe establecerse la necesidad de ventilación mecánica en función de parámetros clínicos y gasométricos. Idealmente, los pacientes deberían tener un diagnóstico en el que se haya demostrado la utilidad de la VNI (EPOC, edema agudo de pulmón). En un segundo paso, hay que confirmar que no existen contraindicaciones para su aplicación⁽¹⁷⁾ (Tabla 1).

Aspectos técnicos básicos

Modos ventilatorios

La ventilación con presión de soporte (PS), con o sin presión positiva al final de la espiración (PEEP), es la más empleada en la insuficiencia respiratoria aguda. Con los respiradores convencionales de UCI, el nivel de PS se aplica como una presión por encima de PEEP. En los ventiladores de presión binivel más recientes (BIPAP) se programan una presión positiva inspiratoria y otra espiratoria, siendo la diferencia entre ambas la PS efectiva (Fig. 1).

La CPAP no se considera un verdadero modo de ventilación, ya que no supone ningún soporte inspiratorio. Consiste en una presión positiva continua en la vía aérea que se mantiene constante durante el ciclo respiratorio. Su acción se basa en la reducción del *shunt* intrapulmonar mediante el reclutamiento

TABLA 1. Selección de pacientes candidatos a VNI

1º) Identificar a los pacientes que requieren soporte ventilatorio

Síntomas y signos de fracaso respiratorio agudo

- Disnea moderada-severa, y
- Frecuencia respiratoria > 24, uso de musculatura accesoria, respiración paradójica

Alteraciones del intercambio gaseoso

- PaCO₂ > 45 mmHg; pH < 7,35; o
- PaO₂/FiO₂ < 200

2º) Excluir a pacientes con contraindicación de VNI

Absolutas

- Parada respiratoria establecida o inminente
- Comorbilidad grave inestable (isquemia cardíaca, arritmia grave, hipotensión)
- Incapacidad de proteger la vía aérea
- Obstrucción fija de la vía aérea superior
- Traqueostomía
- Rechazo del paciente a la VNI
- Quemaduras, traumatismos o alteraciones anatómicas faciales que impidan ajuste de la mascarilla

Relativas

- Hemorragia digestiva alta
- Cirugía esofágica o gástrica recientes
- Secreciones abundantes
- Agitación intensa o falta de colaboración del paciente

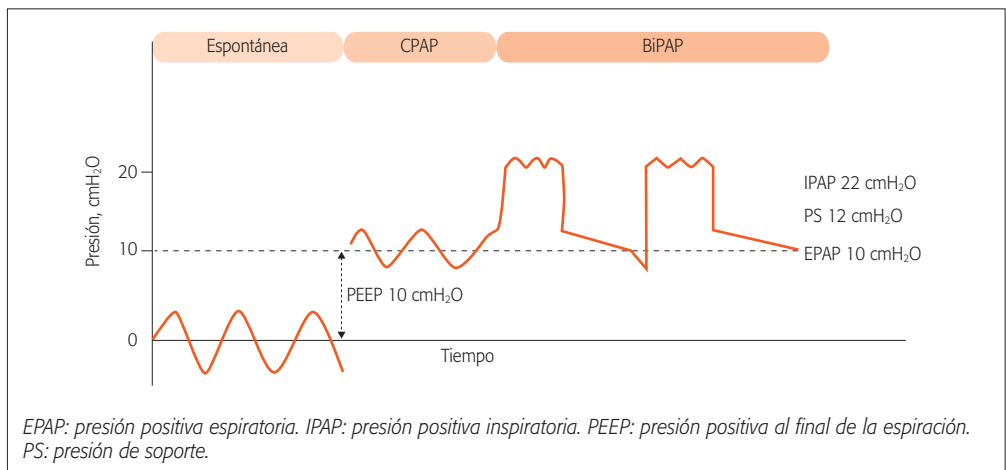


Figura 1. Curvas de presión-volumen en: respiración espontánea, CPAP (presión positiva continua en la vía aérea) a 10 cmH₂O y BIPAP (presión positiva binivel en vía aérea) con IPAP 22 y EPAP 10, PS 12 cmH₂O. (Tomada de referencia número 18).

de unidades alveolares colapsadas, con aumento de la capacidad residual funcional y de la distensibilidad pulmonar, mejorando la oxigenación y el trabajo respiratorio⁽¹⁸⁾. También puede contrarrestar la auto-PEEP en pacientes con EPOC.

Recientemente se ha introducido un sistema de cánula nasal de alto flujo, que proporciona una mezcla de oxígeno a flujos muy elevados (hasta 60 L/min), generando presiones variables en función del patrón respiratorio del paciente. Esta modalidad se ha usado con éxito en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica leve o moderada⁽¹⁹⁾, pero no existen suficientes datos que indiquen que su eficacia sea similar o superior a la CPAP.

Se han desarrollado, asimismo, nuevos modos ventilatorios que incluyen, entre otros, la ventilación asistida proporcional (se genera un volumen y presión en proporción al esfuerzo del paciente), ventilación asistida ajustada neural, o la presión control adaptativa, cuya finalidad común es optimizar la sincronía paciente-respirador. No está todavía claro si estos nuevos modos de ventilación son superiores a los ya existentes en la insuficiencia respiratoria aguda.

Respiradores

Aunque puede aplicarse con respiradores convencionales de cuidados intensivos, en los últimos años se han comercializado ventiladores portátiles, especialmente diseñados para la VNI, más económicos y de eficacia similar a los utilizados en UCI⁽¹⁾. Una ventaja sobre estos últimos es la capacidad para compensar fugas. Entre ellos han tenido gran difusión los dispositivos de BIPAP, utilizados en la mayoría de estudios en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Actualmente existe una amplia variedad de equipos, desde los más simples hasta los de última generación, que incluyen múltiples prestaciones (monitorización de curvas básicas, alarmas, ajuste de la sensibilidad de *triggers*, control de ciclado, etc.).

Interfases. Mascarillas

Son los dispositivos que conectan la tubuladura del respirador a la cara del paciente y facilitan la entrada de aire a presión en la vía aérea superior. La VNI suele aplicarse con mascarillas sujetas al paciente mediante arneses elásticos. La causa más frecuente de intolerancia a la VNI son, con diferencia, los problemas

relacionados con la interfase⁽²⁾; por ello, una elección adecuada es factor clave para el éxito de la VNI.

Las mascarillas nasales, usadas habitualmente en pacientes crónicos, son menos útiles en situaciones agudas ya que generan importantes fugas por la boca.

Las faciales se emplean en más del 70% de todos los pacientes en VNI. Dentro de estas, las mascarillas oronasales, que cubren nariz y boca, son las más usadas en Europa, estando especialmente indicadas en pacientes taquipneicos con respiración bucal. La máscara facial total provoca menos lesiones cutáneas y puede ser más cómoda que la oronasal en tratamientos más prolongados. Actualmente se recomienda como primera elección en pacientes agudos una mascarilla oronasal, siendo una alternativa razonable la facial total⁽²⁰⁾.

En algunos casos, sobre todo en pacientes graves ingresados en UCI, se ha utilizado un casco o *helmet*, que cubre toda la cabeza y parte del cuello del paciente. Aporta algunas ventajas, como la posibilidad de aplicarla en pacientes con problemas anatómicos faciales y no produce lesiones cutáneas por presión⁽²⁾.

En la tabla 2 se resumen las principales ventajas e inconvenientes de las diferentes interfases.

Accesorios

- **Humidificadores:** las guías y recomendaciones no ofrecen pautas definidas sobre su uso. Los humidificadores-calefactores pueden ayudar a la VNI al reducir la resistencia nasal, facilitar la expectoración y mejorar la comodidad del paciente, sobre todo en pacientes con secreciones^(17,20). Suelen recomendarse si se prevé la VNI durante más de 8 o 12 horas o en caso de secreciones espesas.
- **Filtros:** reducen la incidencia de infecciones nosocomiales en pacientes en ventilación mecánica. Los respiradores incorporan filtros antipolvo. Además, entre el respirador y la tubuladura debe colocarse un filtro antibacteriano, que debe ser de baja resistencia.
- **Apósitos protectores:** se colocan en zonas donde la mascarilla ejerce más presión (puente nasal, frente y pómulos) para evitar lesiones cutáneas. Se dispone de una amplia variedad, siendo aconsejables los apósitos hidrocoloides adherentes. Este tipo de material también facilita el ajuste de la mascarilla para minimizar las fugas.

TABLA 2. Interfases: principales ventajas e inconvenientes.

| Interfase/mascarilla | Ventajas | Inconvenientes |
|------------------------|---|--|
| Nasal | <ul style="list-style-type: none"> • Permite hablar y comer • Expectoración más fácil • Menor claustrofobia • Fácil colocación y fijación • Menor riesgo de aspiración | <ul style="list-style-type: none"> • Fugas bucales • Mayor resistencia al flujo aéreo • Menos efectiva si obstrucción nasal • Irritación nasal y rinorrea • Producen sequedad de boca |
| Oronasal | <ul style="list-style-type: none"> • Mejor control de fugas bucales • Más efectivas en agudos | <ul style="list-style-type: none"> • Mayor riesgo aspiración • Imposibilidad de comer o expectorar • Mayor espacio muerto |
| Pieza bucal | <ul style="list-style-type: none"> • Poco espacio muerto • Puede no requerir arnés | <ul style="list-style-type: none"> • Hipersalivación y deformidad dental • Fugas nasales • Menos efectiva en pacientes agudos |
| Facial completa | <ul style="list-style-type: none"> • Menor riesgo lesión cutánea • Fácil colocación • Más cómoda para algunos pacientes | <ul style="list-style-type: none"> • Mayor espacio muerto • Sequedad ocular • Imposibilidad para aerosolterapia |
| Helmet | <ul style="list-style-type: none"> • Más cómoda para algunos pacientes • Tamaño único • Menor riesgo lesión cutánea | <ul style="list-style-type: none"> • Reinalación CO₂ • Asincronías paciente-respirador • Menor descarga musculatura respiratoria |

Protocolo de aplicación de la VNI en pacientes agudos

La aceptación y adaptación inicial del paciente a la VNI son decisivos para el éxito de la misma. A continuación se describe un protocolo sistemático de aplicación de VNI^(21,22), que detalla el procedimiento paso por paso.

Inicio

1. Confirmar la indicación de VNI. Excluir a los pacientes con contraindicaciones.
2. Elegir el respirador adecuado. Los más usados son los equipos de BIPAP en modo ST.
3. Informar y explicar al paciente de forma clara en qué consiste la técnica, cuáles son sus objetivos y posibles alternativas. Tranquilizar y dar confianza.
4. Colocar al paciente en posición semiincorporada, a aproximadamente 45°. Monitorizar frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno por pulsioximetría (SpO₂).
5. Seleccionar la mascarilla idónea y conectarla a la tubuladura del respirador. Se aconseja comenzar con mascarilla oronasal. En caso de intolerancia, usar una facial completa o nasal.
6. Encender el ventilador, silenciar las alarmas y establecer el programa básico de inicio.
7. Parámetros iniciales: es preferible comenzar con presiones bajas ya que ayudan al paciente a adaptarse a la VNI.

– BIPAP: empezar con IPAP de 8 cmH₂O, EPAP 4 cmH₂O, 4-8 respiraciones mandatorias, flujo de oxígeno a 4-8 L/min o FiO₂ 0,4 o la necesaria para una SpO₂ > 90%.

– CPAP: comenzar con 5 cmH₂O.

8. Aplicar suavemente la mascarilla sobre la cara, sin fijarla todavía con el arnés, hasta que el paciente se encuentre cómodo y sincronizado con el respirador.
9. Proteger el puente nasal con un apósito hidrocoloide para evitar lesiones cutáneas por presión.
10. Fijar la mascarilla con el arnés evitando las fugas, pero sin apretarla demasiado ya que reduce la tolerancia y aumenta el riesgo de lesión cutánea.

Programa básico

1. Subir la IPAP de 2 en 2 cmH₂O hasta obtener un volumen corriente (Vc) ≥ 7 ml/kg, frecuencia respiratoria menor de 25, menor disnea, no uso de músculos accesorios y comodidad. Evitar presiones inspiratorias superiores a 20 cmH₂O, se toleran mal y aumentan el riesgo de distensión gástrica.
2. Regular la EPAP de 2 en 2 cmH₂O para que no ocurran inspiraciones fallidas, lo cual indicaría que la PEEP intrínseca está compensada en pacientes con EPOC. En enfermos con edema de pulmón, la EPAP aumenta la presión intratorácica, reduce la pre- y postcarga y mejora la SpO₂. Debe recordarse

que un aumento de EPAP requiere un aumento equivalente de IPAP para mantener la misma presión de soporte.

3. Ajustar la FiO_2 para conseguir una $SpO_2 > 90\%$.
4. Activar las alarmas del monitor y del respirador.

Ajustes inmediatos

1. Si hipoxemia: aumentar la EPAP de 2 en 2 cmH_2O (máximo 12 cmH_2O) hasta $SpO_2 > 90\%$. Si persiste, incrementar el flujo de O_2 o FiO_2 .
2. Si hipercapnia: subir IPAP hasta pH normal (no sobrepasar 20 cmH_2O).
3. Si desadaptación:
 - Contracción del esternocleidomastoideo (aumento de la carga inspiratoria): subir IPAP.
 - Contracción abdomen (expiración activa): bajar IPAP.
 - Inspiraciones fallidas: subir EPAP para compensar la autoPEEP (máximo 8 cmH_2O).
 - Si V_c bajo: ajustar mascarilla, evitar presión pico mayor de 30 cmH_2O , permitir fugas si el volumen espirado es adecuado.
4. Preguntar al paciente por sus necesidades (posición de mascarilla, dolor, incomodidad, fugas, deseo de expectorar) o posibles complicaciones (mayor disnea, distensión abdominal, náuseas o vómitos).
5. Realizar gasometría arterial (o venosa si la SpO_2 es fiable y $\geq 90\%$) una hora después de iniciada la VNI.
6. Si en 2-4 horas no hay respuesta favorable clínica o gasométrica después de haber efectuado todos los ajustes y correcciones, considerar cambiar el modo de VNI o iniciar ventilación invasiva.

Monitorización

La vigilancia del paciente en VNI ha de ser estrecha, sobre todo en las primeras horas, sin olvidar que el mejor sistema de monitorización con alta tecnología no sustituye a una buena observación clínica.

Parámetros clínicos: es importante controlar la frecuencia respiratoria y cardíaca, presión arterial, nivel de conciencia, uso de la musculatura accesoria, así como vigilar la existencia de fugas o asincronías paciente-respirador, las cuales son causa frecuente de fracaso de la VNI. Es muy recomendable la visualización de curvas básicas de flujo y presión, opción disponible en muchos de los respiradores de VNI actuales.

Parámetros gasométricos: es imprescindible el registro continuo de la SpO_2 y conveniente el control periódico del pH y de los gases arteriales. La frecuencia dependerá de la situación clínica del paciente, siendo aconsejable realizar una gasometría arterial a las 1-2 horas de inicio de la VNI, y controles posteriores según evolución clínica.

El nivel de monitorización dependerá del lugar de aplicación de la VNI, de la causa de insuficiencia respiratoria y de las comorbilidades del paciente⁽²³⁾. En cualquier caso, la monitorización mínima e indispensable debe incluir:

- Observación clínica regular o continua.
- Pulsioximetría continua con alarma de desaturación.
- Frecuencia cardíaca y respiratoria.
- Control gasométrico fácilmente disponible.

Sedación y VNI

El uso de sedación puede ayudar a mejorar la tolerancia a la VNI, aunque presenta el riesgo de depresión respiratoria y disminución del nivel de conciencia. Los fármacos más habituales empleados son las benzodiacepinas (33%) y los opiáceos (29%). Se han utilizado en VNI, sin complicaciones graves, muy diversos regímenes de sedoanalgesia incluyendo morfina, remifentanilo, dexmedetomidina, propofol y midazolam, normalmente en unidades experimentadas y con alta capacidad de monitorización⁽²⁾. La dexmedetomidina, un nuevo agonista alfa-2 adrenérgico ha ofrecido buenos resultados, similares a midazolam y con menores ajustes de dosis, en agudización de EPOC y se ha mostrado superior a midazolam en pacientes con edema agudo de pulmón con intolerancia a VNI.

Lugar de aplicación de la VNI

El sitio idóneo donde utilizar la VNI es objeto de discusión. Algunos autores sugieren que en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda debería siempre iniciarse en UCI, pero esto es casi imposible teniendo en cuenta la escasa disponibilidad de camas en estas áreas. En la elección del lugar más apropiado para la VNI deben tenerse en cuenta factores propios del paciente (causa y gravedad de insuficiencia respiratoria, necesidad de monitorización, adaptación) y de la unidad donde vaya a ser ubicado (capacidad de monitorización, recursos técnicos y humanos disponibles, experiencia y habilidades en VNI)⁽²⁰⁾.

TABLA 3. Efectos adversos y complicaciones de la VNI. Frecuencia y posibles soluciones.

| Efectos adversos | Posibles soluciones |
|--|--|
| Relacionados con la mascarilla | |
| Incomodidad (30-50%) | Reajustar, buscar otros modelos |
| Eritema local (20-35%) | Aflojar arnés, evitando fugas |
| Claustrofobia (5-10%) | Usar mascarillas más pequeñas, tranquilizar al paciente |
| Rash acneiforme (5-10%) | Solución tópica de esteroides y/o antibiótico |
| Úlceras por presión (5-10%) | Apósitos hidrocoloides, mascarilla adecuada evitando excesiva fijación. Cremas hidratantes en períodos de descanso |
| Relacionados con la presión o flujo | |
| Fugas (80-100%) | Ajuste adecuado. Usar máscara oronasal. Reducir IPAP |
| Congestión y obstrucción nasal (20-50%) | Suero salino y/o esteroides tópicos |
| Sequedad de mucosas (10-20%) | Evitar fugas bucales. Evitar IPAP > 20. Humidificador |
| Irritación ocular (10-20%) | Reajustar mascarilla. Si insuficiente, reducir presión |
| Dolor nasal u ótico (10-30%) | Disminuir IPAP |
| Distensión abdominal (5-10%) | Evitar IPAP elevada. Plantear sonda nasogástrica si necesario |
| Complicaciones mayores (raras, < 5%) | |
| Broncoaspiración | Selección adecuada de pacientes, enseñar a liberar mascarilla en caso de vómito |
| Hipotensión | Reducir presiones |
| Neumotórax | Evitar presiones elevadas. Tubo de drenaje |

En la práctica existe importante variabilidad entre distintos países y, dentro de ellos, entre diferentes hospitales, determinada sobre todo por factores locales. En muchos hospitales la VNI se aplica en el área de Urgencias en el período inicial de estabilización del paciente. En la mayoría de centros, la presión asistencial y falta de camas en UCI hacen que se use la VNI en plantas de hospitalización, situación que es factible en pacientes menos graves⁽²⁴⁾ y siempre que el adiestramiento del personal y capacidad de monitorización sean adecuados⁽²⁰⁾. Los pacientes muy graves con necesidad de mayor ratio enfermería-paciente y nivel de monitorización, deberían tratarse idealmente en UCI, donde puede accederse rápidamente a la intubación si esta fuera necesaria⁽²⁾.

Quizás el sitio ideal para el manejo de pacientes con VNI lo constituyen las Unidades de Cuidados Respiratorios Intermedios (UCRIs), desarrolladas en los últimos años como emplazamientos específicamente diseñados para la aplicación de VNI en pacientes semicríticos respiratorios⁽²⁵⁾. Disponen de personal con formación y experiencia en VNI y equipamiento

técnico adecuado (respiradores, monitorización, etc.).

Se han publicado en los últimos años diversos estudios sobre tratamiento con VNI en puntos de urgencias extrahospitalarios, sobre todo CPAP en pacientes con edema agudo de pulmón, pero actualmente no existe suficiente evidencia para recomendar su uso generalizado⁽²⁾.

Efectos adversos y complicaciones

Si se realiza una adecuada selección de enfermos candidatos y la VNI se aplica correctamente, sus efectos adversos y complicaciones son escasos y normalmente poco relevantes, casi siempre relacionados con la mascarilla o la presión de aire del respirador. En la tabla 3 se recogen los principales efectos adversos de la VNI, su frecuencia y posibles soluciones.

Cuándo retirar la VNI

La VNI suele suspenderse cuando se consigue una evolución favorable y recuperación de la insuficiencia respiratoria o, por el contrario, cuando existen signos de fracaso del tratamiento.

TABLA 4. Factores predictores de fracaso de la VNI.

| Basal | Tras iniciar VNI | A los 60 minutos |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de distrés respiratorio agudo • Alteración del estado mental • <i>Shock</i> • Puntuación alta en scores de gravedad • Secreciones abundantes • Taquipnea extrema • Hipoxemia severa a pesar de FIO₂ alta | <ul style="list-style-type: none"> • Fugas excesivas • Asincronía paciente-respirador • Mala tolerancia • Deterioro neurológico o empeoramiento de enfermedad de base | <ul style="list-style-type: none"> • Persistencia FR elevada • No mejoría del pH • No mejoría de oxigenación • No reducción PCO₂ • Signos de fatiga muscular |

En ausencia de respuesta positiva clínica o gasométrica en las primeras horas de VNI, tras haber realizado todos los posibles ajustes y correcciones, debe considerarse la retirada de la VNI e iniciar ventilación invasiva en UCI. Los principales factores predictores e indicadores de fracaso de la VNI se resumen en la tabla 4.

Si la respuesta ha sido favorable, el siguiente paso depende sobre todo de la duración de la VNI. Tras tiempos de uso medios o prolongados, suele realizarse una retirada progresiva del soporte ventilatorio (des-tete), reduciendo las presiones de forma paulatina⁽²⁾. Esto no suele ser necesario si la VNI se ha usado en períodos más cortos. En pacientes con enfermedades neuromusculares o restrictivas que han recibido VNI durante una agudización, debe valorarse la continuación de VNI domiciliaria a largo plazo⁽²³⁾.

VENTILACIÓN NO INVASIVA EN PACIENTES CRÓNICOS. VENTILACIÓN MECÁNICA DOMICILIARIA (VMD)

Se denomina ventilación mecánica domiciliaria (VMD) al conjunto de medidas de soporte ventilatorio, tanto invasivas como no invasivas, empleadas como tratamiento del fracaso respiratorio crónico y llevadas a cabo en el domicilio del paciente. En estos casos, los objetivos de la ventilación mecánica son aumentar la duración y la calidad del sueño, mejorar la calidad de vida, mejorar el estado funcional y aumentar la supervivencia⁽¹⁾. Siempre que sea posible, estos objetivos será mejor conseguirlos con VNI domiciliaria que a través de traqueostomía, ya que es más fácil de administrar, no necesita cuidadores especializados, no aparecen las complicaciones asociadas a la traqueotomía, mejora la comodidad del paciente, conlleva menos costes y menos consumo de recursos.

Mecanismo de acción de la VNI en la insuficiencia respiratoria crónica

El mecanismo de acción de la VNI en la insuficiencia respiratoria crónica no es del todo conocido. Sin embargo, se ha comprobado que el uso de la VNI de forma correcta en pacientes con fallo respiratorio crónico produce una serie de beneficios que culminan con la mejoría del intercambio gaseoso, la mejoría de la función muscular y de la cantidad y calidad del sueño, así como una disminución de los síntomas respiratorios.

La mejora del intercambio gaseoso diurno cuando habitualmente se usa solo durante unas horas por las noches, se puede explicar por varios factores:

- Descanso de los músculos respiratorios fatigados de manera crónica y consiguiente mejoría de su función.
- Disminución del trabajo respiratorio por aumento de la *compliance* al desaparecer microatelectasias pulmonares por efecto de la presión positiva.
- Regulación del centro respiratorio a un umbral más bajo de PaCO₂ por la corrección de la hipoventilación crónica.

Probablemente, una combinación de estos factores influye en distinto grado según las características individuales de cada paciente y la enfermedad responsable del cuadro.

Criterios de indicación

La indicación fundamental de la VMD es el fracaso de la ventilación, que objetivamos mediante la presencia de hipercapnia en sangre arterial. Los pacientes que se benefician de este tratamiento son los que presentan patología restrictiva y que sufren como enfermedad de base alguna de las recogidas en la tabla 5. Durante la evolución de estas enfermedades se produce insuficiencia respiratoria, que puede ser causa importante de morbimortalidad.

TABLA 5. Procesos donde puede estar indicada la VMD.**Enfermedades neuromusculares y neurológicas****Rápidamente progresivas**

- Enfermedad de motoneurona (esclerosis lateral amiotrófica)
- Distrofia muscular de Duchenne

Progresión variable

- Distrofias musculares de cintura escapular o pélvica
- Miopatías
- Distrofia muscular congénita merosina negativa
- Miastenia gravis

Lentamente progresivas o no progresivas

- Secuelas de poliomielitis
- Distrofia miotónica (Steinert, Thomsen)
- Distrofia muscular facio-escápulo-humeral
- Atrofia musculoespinal juvenil tipo III
- Hipoventilación central
- Daño medular
- Parálisis diafragmática

Alteraciones de la pared torácica

- Cifoescoliosis
- Secuelas de toracoplastia o neumotórax terapéutico
- Fibrotórax
- Hernias diafragmáticas
- Obesidad-hipoventilación

EPOC

- Casos seleccionados

Los criterios para iniciar soporte ventilatorio no invasivo a largo plazo son los siguientes⁽²⁶⁾:

- Síntomas de hipoventilación nocturna (cefalea matutina, dificultad para conciliar el sueño, despertares con disnea, somnolencia diurna).
- Criterios fisiológicos (uno de los siguientes):
 - $\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg.
 - PaCO_2 entre 50 y 54 mmHg y desaturaciones nocturnas ($\text{SatO}_2 < 88\%$ durante más de 5 minutos).
 - PaCO_2 entre 50 y 54 mmHg e ingresos repetidos (> 2 en un año) por insuficiencia respiratoria hipercápnica.

Tipos de ventilador

Antes de decidir el tipo de ventilador adecuado para un caso concreto hay que distinguir dos tipos de pacientes, ya que el manejo es completamente distinto:

1. *Pacientes dependientes de la ventilación mecánica.* Una desconexión de la ventilación durante más de 24 horas puede tener efectos clínicos deletéreos. Sería el caso de pacientes neuromusculares en situación de insuficiencia respiratoria avanzada o pacientes procedentes de UCI que no se han podido desconectar del respirador. Gran parte de ellos van a recibir la ventilación a través de traqueostomía. En estos casos se deben emplear respiradores volumétricos, con alarmas y batería interna.
2. *Pacientes no dependientes de la ventilación mecánica.* En estos casos la ventilación no constituye un sistema de soporte vital y se administra durante las horas de sueño, habitualmente con respiradores de soporte de presión.

Ventiladores volumétricos

Proporcionan un volumen prefijado en la tubuladura y vía aérea. Estos respiradores incorporan mecanismos de seguridad, como alarmas de alta y baja presión, batería interna y posibilidad de conexión a batería externa. Todas estas características los hacen apropiados para pacientes en los que la ventilación supone un sistema de apoyo vital.

Entre sus inconvenientes destacan que no compensan fugas, no aportan presión espiratoria (hay que añadir una válvula espiratoria externa), son algo más pesados y generalmente de coste más elevado.

Los parámetros programables en un respirador volumétrico son los siguientes:

- Modo ventilatorio: se recomienda emplear el modo asistido/controlado, en el que el paciente marca su propia frecuencia respiratoria activando el *trigger* y además programamos una frecuencia respiratoria mínima de seguridad que suele oscilar entre 15 y 20 rpm.
- Volumen corriente (V_t): puede ser variable, entre 10 y 20 ml/kg, en función de la tolerancia del paciente y de las fugas. Es preferible comenzar con un V_t bajo para que el paciente se adapte mejor a la sensación que produce la insuflación de aire.
- *Trigger* o sensibilidad: regula el esfuerzo inspiratorio que debe realizar el paciente para que el ventilador inicie una inspiración. Se ajusta en cm de H_2O (si el *trigger* es de presión) o en ml/seg (si es de flujo) y el nivel adecuado es el mínimo que no produzca autociclado (por lo general entre 0,5 y 1 cm de H_2O).

- Relación tiempo inspiratorio/tiempo espiratorio (relación I/E): el valor empleado habitualmente es entre 1:1 y 1:2. En pacientes obstructivos debe prolongarse el tiempo espiratorio (1:3).
- Alarmas: el límite de presión máximo suele ajustarse unos 15 cm de H₂O por encima del pico de presión que se observa durante la ventilación. Como norma general, un valor de 50 cm de H₂O puede ser adecuado en un adulto. La alarma de baja presión se fija entre 5 y 10 cm de H₂O y se activará en caso de desconexión o fuga importante en cualquier punto del circuito.

Ventiladores de presión de soporte

Sus características y modo de funcionamiento se han descrito previamente en otra parte del capítulo.

VNI en la EPOC estable

En términos generales, en pacientes con EPOC estable la VMD no ha demostrado beneficios de forma clara a largo plazo. Los pacientes que parecen beneficiarse corresponderían a dos perfiles distintos. Por un lado, pacientes con EPOC severos con importantes alteraciones ventilatorias nocturnas y deterioro gasométrico hipercápnico diurno y disfunción de músculos respiratorios, que no mejoran con los tratamientos convencionales, incluyendo la oxigenoterapia domiciliaria, y que tienen frecuentes hospitalizaciones por agudización con fallo respiratorio hipercápnico⁽²⁷⁾. Por otro lado, pacientes con extubación y destete dificultoso que quedan traqueostomizados y dependientes de ventilador tras una agudización grave.

La VMD en los pacientes con EPOC estable estaría indicada en pacientes sintomáticos con al menos uno de los siguientes criterios⁽²⁶⁾:

- $p\text{CO}_2 \geq 55$ mmHg.
- $p\text{CO}_2$ entre 50-54 mmHg pero con desaturaciones nocturnas ($\text{SatO}_2 \leq 88\%$ durante 5 minutos consecutivos mientras recibe oxigenoterapia a un flujo ≥ 2 lpm).
- $p\text{CO}_2$ entre 50-54 mmHg pero con 2 o más episodios de hospitalización al año por exacerbación con fallo respiratorio hipercápnico.

El tipo de respirador para estos pacientes será, en la mayoría de los casos, de presión (BIPAP). El ajuste de parámetros es muy similar a la EPOC agudizada y casi siempre emplearemos máscaras nasales.

Es frecuente que en estos pacientes se asocie un síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS), por lo que antes de iniciar la VNI se debe realizar un estudio de sueño. En caso de existir un SAHS importante, las presiones se ajustarán para solucionar los hallazgos de la polisomnografía. En el resto, las presiones iniciales que se suelen emplear oscilan entre 8-12 cm de H₂O para la inspiratoria y 4-5 cm de H₂O para la espiratoria, subiendo posteriormente la presión inspiratoria según la tolerancia del paciente, la presencia de fugas y la SatO_2 .

En casos de persistencia de desaturaciones a pesar de una correcta ventilación, será necesario añadir oxígeno suplementario.

VNI en enfermedades restrictivas de la caja torácica

La deformidad grave de la caja torácica es una de las patologías que puede derivar en hipoventilación alveolar con hipercapnia diurna. La que con más frecuencia afecta a la función ventilatoria es la cifoescoliosis, seguida de la toracoplastia, usada hace años para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. La espondilitis anquilosante, aunque mucho menos frecuente, también puede ser causa de insuficiencia respiratoria.

En estos casos el centro respiratorio funciona correctamente y hay una adecuada relación ventilación/perfusión (salvo cuando se acompaña de enfermedad pulmonar o repercusión por la propia cifoescoliosis), produciéndose un defecto ventilatorio restrictivo con desarrollo de hipercapnia cuando la fuerza realizada por los músculos respiratorios es superada por la carga impuesta al sistema respiratorio por disminución de la distensibilidad. Dicha hipercapnia se desarrolla inicialmente en la fase de sueño REM y fases más profundas del sueño no REM por la disminución de la actividad muscular en dichas fases.

Indicaciones de inicio de soporte ventilatorio

Los síntomas más frecuentes son los derivados de la fragmentación nocturna del sueño y de la hipoventilación: hipersomnia diurna, fatiga, cefalea matutina, disfunción cognitiva e incluso disnea. La indicación indiscutible para el inicio de la VNI estaría determinada por la aparición de dichos síntomas o de signos de cor pulmonale con criterios gasométricos⁽¹⁾:

- $\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg.
- Desaturación nocturna: $\text{SatO}_2 < 90\% > 5$ minutos consecutivos o $> 10\%$ del tiempo total de sueño. También se establecen otras posibles indicaciones, como la recuperación tras un episodio de insuficiencia respiratoria aguda con persistencia de PaCO_2 elevada, alto número de ingresos por insuficiencia respiratoria aguda o fracaso del tratamiento con CPAP si se trata de un SAHS.

Otra indicación más controvertida actualmente sería el tratamiento de pacientes asintomáticos que presentan hipoventilación nocturna sin alteración del intercambio gaseoso diurno. Una PaCO_2 normal en vigilia con una alta PaCO_2 durante el sueño podría ser una indicación de VNI nocturna, teóricamente para prevenir complicaciones como la hipertensión pulmonar y/o poliglobulia, pero por el momento no disponemos de evidencia suficiente que avale esta indicación.

En la práctica la decisión de iniciar el apoyo ventilatorio en esta situación se basa en la severidad de las alteraciones fisiológicas durante el sueño (hipoxemia e hipercapnia nocturna), pero no hay evidencia disponible para indicar cuánta "severidad" se requiere para iniciar tratamiento.

Respiradores y parámetros

Como norma general, estos pacientes solo precisan VNI nocturna, ya que persiste alguna actividad muscular incluso en fases REM y finales del sueño no REM. Son de elección las mascarillas nasales y puede ser efectiva tanto la VNI por volumen como la limitada por presión⁽²⁸⁾, aunque la tendencia actual es la utilización de ventiladores de presión que, entre otras ventajas, compensan fugas. Debido a la baja distensibilidad, necesitaremos presiones inspiratorias elevadas, en torno a 20-25 cm de H_2O , para conseguir un V_c adecuado. La EPAP no es esencial, pero pueden ser útiles niveles de 2-4 cm de H_2O para minimizar la reinhalación de CO_2 .

Habitualmente emplearemos un modo asistido-controlado (ST en BIPAP) con una relación I:E de 1:1. El oxígeno suplementario no suele ser necesario salvo que la PaO_2 no pueda ser normalizada.

Resultados

Tras el inicio de la VNI mejoran la arquitectura del sueño, la oxigenación nocturna y los niveles de PaCO_2 , lo cual se traduce en mejoría de la disnea, la

calidad del sueño, la somnolencia diurna y la cefalea matutina. A largo plazo reduce la estancia hospitalaria y mejora las funciones mentales y psicosociales. Asimismo, se han demostrado pequeñas mejorías en la capacidad vital, capacidad residual funcional, presiones espiratorias e inspiratorias máximas, y resistencia de la musculatura inspiratoria. Los parámetros hemodinámicos pulmonares también pueden mejorar tras un año de tratamiento.

En cuanto a la supervivencia, estudios no controlados han mostrado que en enfermedades estables de la pared torácica la supervivencia al año está en torno al 90% y a los 5 años es del 80%⁽²⁹⁾.

VNI en enfermedades neuromusculares

Lentamente progresivas

La distrofia muscular progresiva o distrofia muscular de Duchenne (DMD) representa el paradigma de estos procesos. Es una enfermedad muscular progresiva hereditaria (herencia recesiva ligada al cromosoma X) que produce la destrucción del músculo estriado. Los pacientes suelen fallecer antes de los 25 años por insuficiencia respiratoria o cardíaca.

Indicación

Al ser una enfermedad compleja, el soporte ventilatorio constituye solo una parte del cuidado de estos pacientes⁽³⁰⁾, que incluye otras medidas imprescindibles como el aclaramiento de secreciones, la nutrición, el entrenamiento muscular, así como el estudio de la función cardíaca y la calidad del sueño. Los pacientes con DMD tienen mayor riesgo de padecer trastornos respiratorios durante el sueño, como la hipoventilación, apneas centrales u obstructivas e hipoxemia, que se corrigen con el uso de VNI, por lo que es aconsejable realizar un estudio de sueño antes de iniciar el tratamiento y repetirlo cada cierto tiempo conforme la enfermedad avanza. Debido a la naturaleza lentamente progresiva de la enfermedad, el soporte ventilatorio que se puede ofertar puede ir aumentando conforme se deteriora la función respiratoria, desde una ventilación nocturna hasta el soporte ventilatorio total y continuo, debiéndose tomar las decisiones de manera conjunta entre el paciente y sus familiares, el equipo médico y los cuidadores.

Los parámetros funcionales que se deben medir periódicamente son: SatO_2 diurna por pulsioximetría,

espirometría, presiones inspiratorias y espiratorias máximas y estudio del sueño. Uno de los principales factores pronósticos negativos de supervivencia es una capacidad vital menor de 1 litro.

Ventilador y parámetros

Dependerá del momento en que se encuentre la enfermedad. Se debe iniciar VNI nocturna en el momento en que se detecten alteraciones ventilatorias en el estudio del sueño o en la pulsioximetría nocturna.

Pueden usarse dispositivos de presión con los parámetros necesarios para corregir las alteraciones detectadas durante el estudio del sueño. Conforme la enfermedad avanza, los pacientes desarrollan un estado de hipoventilación diurna hasta requerir 24 horas de ventilación. En estos casos el modo más empleado es la VNI con soporte de presión administrada a través de una pieza bucal que el paciente puede colocarse. El soporte ventilatorio diurno se suele indicar si $\text{SatO}_2 < 92\%$ o si la PaCO_2 diurna es > 50 mmHg. Finalmente, bien por la dependencia del respirador, bien por empeoramiento de la función respiratoria, los pacientes pueden pasar a un modo de ventilación continuo a través de traqueostomía empleando respiradores de volumen, ajustando los parámetros según las características mecánicas del paciente.

Rápidamente progresivas

El ejemplo más característico es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida, caracterizada por pérdida progresiva de neuronas motoras superiores e inferiores. Su pronóstico es malo, falleciendo el 80% de los pacientes por insuficiencia respiratoria en los 5 años siguientes al diagnóstico. Desde el punto de vista ventilatorio, se pueden afectar la musculatura bulbar, la inspiratoria o la espiratoria⁽³¹⁾. La afectación de la musculatura bulbar suele ser la manera de comienzo en el 30% y suele ser un dato de mal pronóstico. Al afectarse la musculatura inspiratoria suele aparecer precozmente insuficiencia ventilatoria, mientras que si se afecta la espiratoria la principal consecuencia es una tos ineficaz. Además, la debilidad muscular no solo produce disnea, sino también alteración de la calidad del sueño, apareciendo síntomas diurnos secundarios.

El abordaje de estos pacientes debe abarcar cinco aspectos básicos: la información al paciente y familia-

res, el tratamiento de los síntomas, el manejo de los aspectos nutricionales, el de las complicaciones respiratorias y el tratamiento paliativo en la fase terminal.

Indicación

A falta de estudios aleatorizados, por el momento, parece que la VNI mejora la supervivencia, la calidad de vida, la función cognitiva y ralentiza el ritmo de deterioro de la función pulmonar⁽³²⁾. El momento de iniciarla depende en gran medida de la rapidez de la progresión de la enfermedad. Inicialmente se deben hacer revisiones cada 3 meses, valorando la clínica y la función respiratoria mediante espirometría, gasometría arterial, presiones musculares y/o estudio pulsioximétrico nocturno según el caso. La tendencia actual es administrar VMD de forma precoz, ya que esto permite la familiarización y adaptación progresiva a la ventilación conforme avanza el fracaso ventilatorio y previene el riesgo de insuficiencia respiratoria aguda inesperada⁽³¹⁾, sobre todo en los casos de afectación bulbar en los que si existe alguna posibilidad de tolerar la VMD es con su administración precoz.

La VNI debe indicarse en casos con clínica respiratoria o síntomas de hipoventilación nocturna y alguno de los siguientes:

- Gasometría diurna con $\text{pCO}_2 > 45$ mmHg.
- Estudio pulsioximétrico nocturno con una $\text{SatO}_2 \leq 88\%$ durante al menos 5 minutos consecutivos.
- Presión inspiratoria máxima < 60 cm de H_2O o $\text{FVC} < 50\%$.

Ventilador y parámetros

Al igual que en las enfermedades lentamente progresivas, dependerá del momento en que se encuentre la enfermedad, pudiendo variar entre soporte de presión nocturna hasta ventilación continua a través de traqueostomía. En este caso la información al paciente y su familia es vital. Por lo general, la mayoría de los pacientes a los que se les informa rechazan utilizar ventilación invasiva a través de traqueostomía, con las consecuencias que esta decisión conlleva. Sin embargo, en una enfermedad progresiva e irremisiblemente fatal, es probable que el objetivo no sea mejorar la supervivencia sino la calidad de vida. Por este motivo, esta es una decisión difícil de tomar y en la que la variabilidad en la práctica está influenciada por numerosos factores, tanto médicos como culturales, religiosos y éticos. En caso de optar por progresar hacia una ventilación invasiva,

son la clínica y la dependencia del respirador las que principalmente van a establecer la indicación, ya que en este estadio la función pulmonar suele ser difícil de medir. Sin embargo, lo más habitual es que esta se establezca durante una agudización.

VNI en el síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO)

El empleo de la VNI en el SHO ha sido un tema de debate en los últimos años, aunque la experiencia y últimos trabajos publicados sugieren que puede ser el mejor tratamiento en la insuficiencia respiratoria crónica de estos pacientes.

El SHO se define como la combinación de obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²), insuficiencia respiratoria hipercápnica diurna ($\text{PCO}_2 \geq 45$ mmHg), asociado a alteraciones respiratorias durante el sueño (síndrome de apnea del sueño o hipoventilación durante el sueño) en presencia o no de una limitación ventilatoria restrictiva y en ausencia de otras enfermedades respiratorias que justifiquen hipercapnia diurna.

La VNI está indicada ante la presencia de hipercapnia en la fase estable confirmada por gasometría arterial diurna basal ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) o una PCO_2 nocturna > 50 mmHg. También debe considerarse en pacientes obesos con antecedentes de dos o más ingresos con insuficiencia respiratoria acidótica, aun en ausencia de hipercapnia crónica⁽²⁶⁾.

Modo ventilatorio

Como la mayoría de pacientes presentan un SAHS grave asociado, puede plantearse iniciar tratamiento con CPAP con buenos resultados en cuanto a mejoría de la somnolencia e intercambio de gases. Se considera indicado el empleo de BIPAP en pacientes en los que persista la hipoxemia nocturna a pesar de una titulación correcta de CPAP; cuando la hipercapnia nocturna no revierte tras un mes de tratamiento correcto con CPAP; en pacientes con SHO e insuficiencia aguda y, por último, en pacientes en los que no se demuestre SAHS⁽³³⁾. La IPAP necesaria suele ser elevada (18-20 cm de H₂O) para contrarrestar las resistencias elásticas toracopulmonares, estando 8-10 cm de H₂O sobre la EPAP, y esta última será la suficiente para eliminar todos los episodios obstructivos nocturnos. En pacientes sin SAHS, la EPAP se fijará en torno a 5 cm de H₂O y la IPAP se ajusta para mejorar la ventilación. La vía de acceso empleada habitualmente es la mascarilla nasal.

Resultados

La VNI normaliza la hipercapnia y mejora la hipoxemia, corrige las alteraciones respiratorias del sueño, mejora la somnolencia diurna y otros síntomas de hipoventilación alveolar y mejora la disnea de esfuerzo, con repercusión positiva en la calidad de vida. Se ha descrito también una reducción de ingresos y de la estancia hospitalaria⁽³⁴⁾. No existen datos de estudios controlados en relación con la supervivencia.

Monitorización del paciente en VMD

El seguimiento del paciente es fundamental para valorar el cumplimiento de los objetivos de la VMD. Con un adecuado programa de seguimiento podremos monitorizar el tratamiento, detectar precozmente y tratar una exacerbación aguda, así como la progresión de la enfermedad, minimizar y tratar los efectos adversos, evitar complicaciones relacionadas con la hospitalización e incentivar cambios en el estilo de vida relacionados con el ejercicio, dietas y abandono del tabaco.

Frecuencia

Está en relación con la estabilidad del paciente y de la dependencia del respirador, pudiendo variar entre seguimiento semestral a semanal (incluso diario). En los pacientes con dependencia total del respirador (tetrapléjicos), la monitorización debe ser estrecha; en otros casos (neuromusculares o cifoescolióticos) el seguimiento puede ser realizado a intervalos de tiempo mayores.

Parámetros

- Cumplimiento de la VNI: normalmente es muy bueno en pacientes con enfermedades neuromusculares y de la caja torácica, comparado con pacientes con menor dependencia del respirador, como enfermos con síndrome obesidad-hipoventilación y EPOC. Muchos respiradores tienen un contador horario, y si el cumplimiento es bajo se debería investigar su causa e intentar solucionarla (efectos adversos, desincronización), así como educar al paciente y a la familia de la importancia del uso de la terapia.
- Respuesta subjetiva: en cada visita habrá que comprobar la existencia de síntomas de hipoventilación para verificar la eficacia de la VNI.

- Función pulmonar y gases arteriales: se debe realizar una espirometría periódicamente dependiendo de la historia natural de la enfermedad (p. ej., mensual, semestralmente). Un deterioro espirométrico agudo o subagudo puede indicar infección, broncoespasmo, retención de secreciones, atelectasias, neumotórax o derrame pleural. La medida de los gases arteriales es fundamental para valorar la eficacia de la VNI, y es mandatoria ante la sospecha de deterioro clínico o funcional, así como cuando se hacen modificaciones en los parámetros del respirador.
 - Fugas: la detección y control de las fugas es el punto principal para el éxito de la VNI, no solo por las molestias y posibles complicaciones para el paciente, sino porque comprometen la eficacia de la ventilación y favorecen la desadaptación paciente/respirador. Es necesario comprobar periódicamente el arnés y corregir la tensión del mismo cuando sea necesario para controlar las fugas. Si aun así persisten, se debería probar otra talla o tipo de mascarilla.
 - Efectos adversos: la VNI puede dar lugar a una serie de efectos adversos, muchos de los cuales son fácilmente corregibles, como se ha señalado con anterioridad.
 - Equipamiento: es necesario establecer un plan de mantenimiento y limpieza del material, con la comprobación y recambio de máscara, tubuladuras, filtros, alarmas y batería.
6. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, et al. Efficacy and safety of noninvasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006; 10: R69.
 7. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008; 359: 142-51.
 8. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 590-600.
 9. Ram FS, Wellington S, Rowe B, Wedzicha JA. Noninvasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 1: CD004360.
 10. Joliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 812-21.
 11. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2452-60.
 12. Ambrosino N, Vagheggin G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *Eur Respir J*. 2008; 31: 874-86.
 13. Curtis JR, Cook DJ, Sinuff T, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: understanding the goals of therapy. *Crit Care Med*. 2007; 35: 932-9.
 14. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Gregoret C, et al. Noninvasive ventilation in chest trauma: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 1171-80.
 15. Carrillo A, Ferrer M, González-Díaz G, et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 1279-85.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 540-77.
2. Mas A, Masip J. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Int J COPD*. 2014; 9: 837-52.
3. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995; 333: 817-22.
4. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment or respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD004104.
5. Keenan SP, Powers CE, McCormack DG. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial. *Respir Care*. 2005; 50: 610-6.
6. Murgu SD, Pecson J, Colt H. Bronchoscopy during noninvasive ventilation: indications and technique. *Respir Care*. 2010; 55: 595-600.
7. Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest*. 2003; 124: 699-713.
8. Masip J, Planas K. Noninvasive ventilation. En: Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, Goldstein P, Vranckx P, Zahger D, eds. *The Esc Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care*. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 215-26.
9. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2185-96.
10. Hess DR. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Resp Care*. 2013; 58: 950-69.
11. Hess DR. How to initiate a noninvasive ventilation programme: bringing the evidence to the bedside. *Respir Care*. 2009; 54: 232-43.

22. Herrera M, Martín B. Aplicación de la ventilación mecánica no invasiva. Interacción cuidador-paciente. En: Herrera M, coord. Iniciación a la ventilación mecánica no invasiva. IAVANTE. Consejería de Salud; 2008.
23. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002; 57: 192-211.
24. Del Castillo D, Barrot E, Laserna E, et al. Ventilación no invasiva por soporte de presión en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica ingresados en una unidad de hospitalización convencional de neumología. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120: 647-51.
25. Calle M, Rodríguez JL, Álvarez-Sala JL. Unidades de cuidados respiratorios intermedios. *Rev Patol Respir*. 2003; 6: 113-8.
26. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. *Chest*. 1999; 116: 521-34.
27. Estopa R, Villasante C, de Lucas P, Ponce de León L, et al. Normativa sobre la ventilación mecánica a domicilio. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37: 142-9.
28. Laserna E, Barrot E, Belaustegui A, Quintana E, et al. Ventilación no invasiva en cifoescoliosis. Estudio comparativo entre respirador volumétrico y soporte de presión (BIPAP). *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 13-8.
29. Shneerson JM, Simonds AK. Non-invasive ventilation for chest Wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J*. 2002; 20: 480-7.
30. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, et al. American Thoracic Society. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 456-65.
31. Farrero E, Prats E, Escarabill J. Toma de decisiones en el manejo clínico de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 226-32.
32. Bourke SC, Gibson GJ. Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004; 5: 67-71.
33. Mokhelesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation síndrome. *Chest*. 2007; 132: 1322-36.
34. De Lucas P, De Miguel L, Santacruz A, González-Moro JM, et al. Benefits at one year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation síndrome. *Respir Med*. 2004; 98: 961-7.

Polisomnografía, poligrafía, oximetría. Requisitos e interpretación de resultados

Á. Sánchez Armengol, C. Carmona Bernal, M.I. Asensio Cruz, C. Caballero Eraso

INTRODUCCIÓN

Los trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) incluyen una serie de entidades patológicas, de las cuales la más relevante es el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS), caracterizado por la aparición de episodios recurrentes de limitación al flujo aéreo, provocados por alteraciones anatómico-funcionales de la vía aérea superior (VAS), que producen un colapso parcial o total de la misma durante el sueño. Esto ocasiona descensos de la saturación de la oxihemoglobina (SaO_2) y microdespertares, lo que provoca un sueño no reparador. El Documento de Consenso sobre el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía⁽¹⁾ define el SAHS como “un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la VAS durante el sueño”. Estos episodios se miden con el índice de alteración respiratoria (IAR), definido como el número de apneas, hipopneas y esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares por hora de sueño. Se considera diagnóstico de SAHS un IAR > 5 asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas.

Además de los síntomas, que afectan de forma variable a la calidad de vida de los pacientes, el SAHS conlleva un aumento en la siniestrabilidad de tráfico y laboral⁽²⁾ y se relaciona con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares⁽³⁻⁵⁾, cerebrovasculares⁽⁶⁾ y con un aumento de la mortalidad de estos pacientes. En

este aspecto han sido fundamentales los resultados obtenidos en los principales estudios epidemiológicos llevados a cabo para conocer las repercusiones cardiovasculares del SAHS, como el estudio de cohortes de Wisconsin⁽⁴⁾ y el *Sleep Heart Health Study*⁽³⁾ que, junto con otros estudios posteriores, han demostrado que el SAHS se relaciona con enfermedades cardiovasculares relevantes, como la hipertensión arterial sistémica, la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, los trastornos del ritmo cardíaco, así como con un aumento en la mortalidad de causa cardiovascular. En la misma línea, estudios observacionales en series clínicas han evidenciado que los pacientes con SAHS severo (número de apneas + hipopneas/hora > 30) no tratado tienen un número mayor de eventos cardiovasculares (ictus e infarto de miocardio) y una mayor mortalidad de causa cardiovascular que los pacientes sin SAHS, y que aquellos pacientes con SAHS tratados con dispositivos de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)⁽⁷⁻⁹⁾, datos similares a los encontrados en estudios prospectivos longitudinales llevados a cabo en la población general^(10,11).

La patogénesis del daño vascular en el SAHS es aún poco conocida, pero parece tratarse de un proceso muy complejo y multifactorial⁽¹²⁾. La obstrucción de la vía aérea superior provoca un patrón de hipoxia intermitente crónica (mecanismo recurrente de hipoxia-reoxigenación), generándose la producción de radicales libres y estimulándose una serie de factores de transcripción, que a su vez provocan un

aumento de distintos tipos de citoquinas y mediadores inflamatorios que activan una compleja serie de mecanismos sistémicos metabólicos, inflamatorios y vasculares sistémicos. Este mecanismo, asociado además a una hiperactivación del sistema nervioso simpático, produce un daño endotelial de manera precoz, por alteración del metabolismo de sustancias vasoactivas, con un efecto procoagulante y un desequilibrio entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores, elevando los niveles de agentes proinflamatorios y proateroescleróticos, todo lo cual puede facilitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Es importante diagnosticar a los pacientes con SAHS porque este síndrome supone un deterioro importante de la calidad de vida, porque aumenta la morbimortalidad, por su repercusión sociosanitaria y porque se dispone de un tratamiento eficaz para el mismo, como son los dispositivos de CPAP, que han demostrado su capacidad para mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo la sintomatología^(13,14), corrigiendo las repercusiones fisiopatológicas⁽¹⁵⁾ y revirtiendo la morbimortalidad cardiovascular asociada al síndrome⁽⁷⁾. Sin embargo, el diagnóstico del SAHS no resulta fácil, ya que ni la sintomatología ni los hallazgos de la exploración física son suficientemente sensibles ni específicos como para establecer un diagnóstico basado en ellos. Aunque la situación del diagnóstico del SAHS ha mejorado en los últimos años, actualmente sigue existiendo una gran presión asistencial sobre las Unidades de Sueño, largas listas de espera para la realización de los procedimientos diagnósticos y un considerable grado de infradiagnóstico. Esta situación ha originado que se estén llevando a cabo importantes esfuerzos para desarrollar técnicas diagnósticas más sencillas que la polisomnografía convencional, que permitan diagnosticar de manera fiable, rentable y cada vez más sencilla a un mayor número de pacientes. Entre estos métodos destaca la poligrafía respiratoria, que analiza las variables respiratorias y cardíacas, sin evaluar los parámetros neurofisiológicos, y que se ha convertido en el método diagnóstico de primera elección en la mayoría de los pacientes con SAHS, debido a su sencillez y a que puede ser realizada en el domicilio del paciente.

En el presente capítulo se van a revisar las principales técnicas empleadas en el estudio del SAHS, la polisomnografía convencional y la poligrafía respiratoria, y se discutirá el papel que pueda tener la oximetría.

POLISOMNOGRAFÍA CONVENCIONAL

Clásicamente se ha considerado la polisomnografía (PSG) como el método recomendado para el diagnóstico del SAHS⁽¹⁶⁾ y durante décadas ha constituido el *gold standard* para el diagnóstico de las alteraciones respiratorias durante el sueño⁽¹⁷⁾. La PSG nocturna consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y respiratorias que permiten evaluar la cantidad y la calidad del sueño, así como identificar los diferentes eventos respiratorios. Se lleva a cabo de forma vigilada por técnicos entrenados, en un laboratorio de sueño diseñado para ello, el cual debe contar con una serie de requisitos, como son aislamiento acústico y lumínico, control de temperatura, y además debe estar provista del cableado necesario para la adquisición y transmisión de las señales registradas o sistema *bluetooth* en los dispositivos más modernos. Es aconsejable la presencia de cámara nocturna.

Procedimiento

La realización de la PSG puede tener mayor o menor complejidad dependiendo del número de canales que se incorporen; generalmente se emplean un mínimo de doce canales para realizar un registro continuo de electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), electromiograma (EMG), flujo oronasal, movimientos toracoabdominales, posición corporal, ronquidos, electrocardiograma y saturación arterial de oxígeno⁽¹⁸⁾. Una vez explicada al paciente la naturaleza de la prueba, se procede a la colocación de los electrodos y sensores, colocando en primer lugar los electrodos del EEG con el paciente sentado, y posteriormente con el paciente acostado se colocan el resto de electrodos y sensores necesarios para el estudio. Desde 2007, las derivaciones recomendadas por la guía de la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) para el EEG son F₄-M₁, C₄-M₁ y O₂-M₁ (Fig. 1), mientras que para el registro del EOG se registran los movimientos oculares colocando dos electrodos 1 cm por encima del ángulo externo del ojo derecho (E2) y 1 cm por debajo del ángulo externo del ojo izquierdo (E1). Para recoger el tono muscular mediante el EMG se recomienda colocar tres electrodos submentonianos: uno en la línea media (1 cm por encima del borde inferior de la mandíbula), el segundo 2 cm debajo del borde inferior de la mandíbula y 2 cm hacia la derecha de la línea media, y el tercero 2 cm debajo del borde inferior de la mandíbula y 2 cm hacia la izquierda de

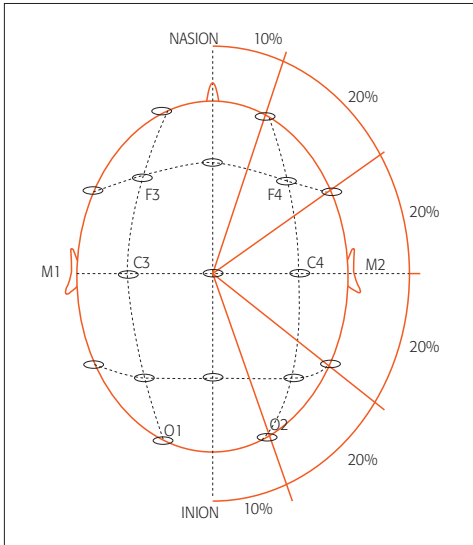


Figura 1. Derivaciones recomendadas para el registro de los parámetros de neurofisiología (*American Academy of Sleep Medicine, 2012*): F₄-M₁, C₄-M₁ y O₂-M₁.

la línea media. A continuación se procede a colocar los necesarios para el registro de las variables cardiorespiratorias.

- Bandas torácicas y abdominales: para obtener las curvas de los movimientos respiratorios. Aunque el procedimiento de referencia para cuantificar el esfuerzo respiratorio sería la manometría esofágica, lo invasivo de esta técnica ha hecho que en la práctica clínica sea desplazada por el empleo de bandas toraco-abdominales que pueden ser pletismográficas o piezoeléctricas. El registro de los movimientos toraco-abdominales ayuda a diferenciar si un evento respiratorio es de origen obstructivo o central y, además, con el sumatorio de estas bandas correctamente calibrado se puede estimar el volumen de aire movilizado.
- Sensores para medir el flujo oronasal: su objetivo es detectar las apneas e hipopneas características del SAHS. Hay varios dispositivos para detectar el flujo, de los cuales los más usados son los termistores y las sondas de presión. Los termistores tienen la ventaja de que son baratos y fáciles de usar, pero solo estiman el flujo cualitativamente, mediante el registro de los cambios de temperatura entre el aire inspirado (frío) y el espirado (caliente) por las fosas nasales y la boca. Al no

ser capaces de cuantificar el flujo, no permiten identificar de forma fiable las disminuciones parciales del flujo, como las hipopneas y las que se asocian a los despertares transitorios (*arousals*). Los neumotacógrafos y las sondas de presión aplicadas a la nariz miden de forma cuantitativa el flujo aéreo, siendo más sensibles que el termistor para la valoración de las disminuciones de flujo, aunque los resultados no son buenos si existe obstrucción nasal.

- Pulsioximetría: mide la saturación arterial de oxígeno y también la frecuencia cardíaca, pudiendo registrar los cambios del ritmo cardíaco asociados a las distintas fases de sueño y a los trastornos respiratorios del sueño.
- Ronquido: puede medirse con un micrófono que se coloca en la parte lateral del cuello o a través de las vibraciones que se producen en la cánula nasal o mediante un sensor con cristal piezoeléctrico.
- EMG pretibial: detecta los movimientos de las piernas, importantes en otras entidades capaces de provocar hipersomnia diurna, como ocurre en el síndrome de movimientos periódicos de las piernas.
- Posición: registrada con un sensor que se coloca habitualmente en las bandas de movimientos respiratorios e informa sobre la posición del paciente, la cual puede influir en el número de eventos respiratorios, generalmente más frecuentes en posición de supino.
- Existen otros parámetros cardiorespiratorios opcionales y que aún no se registran de forma habitual en la práctica clínica como son:
 - La *hipoventilación*, que viene determinada por la pCO₂. El *gold standard* para la medición de la pCO₂ es la obtención de muestra directa de sangre arterial, pero dado lo invasivo de la técnica y que el procesamiento de esta aún requiere equipos raramente disponibles en la mayoría de las unidades de sueño, en la práctica clínica se sustituye por una sonda de CO₂ transcutáneo o una para medición de CO₂ exhalado (capnografía)⁽¹⁹⁾.
 - El *registro continuo de la presión arterial*, esta medida es interesante ya que los cambios en la presión pleural debidos a los eventos respiratorios se traducen en cambios en la presión arterial periférica.

TABLA 1. Patrones EEG de vigilia y fases de sueño en la polisomnografía.

| | |
|----------------------------|---|
| Estadio W (Vigilia) | Trazado sinusoidal de ritmo alfa (8-12 Hz) sobre áreas occipitales, con movimientos oculares rápidos y tono del mentón en su máxima amplitud |
| Estadio N1 (NREM1) | Caída de la actividad alfa de vigilia en más del 50% de la época, siendo sustituida por actividad de bajo voltaje, frecuencias mixtas de bajo voltaje (4-7 Hz), con movimientos oculares lentos y tono del mentón menor que en la vigilia. Pueden aparecer ondas de vértex (onda puntiaguda negativa predominantemente central) |
| Estadio N2 (NREM2) | Presencia de los complejos K (onda electronegativa de baja frecuencia y elevada amplitud seguida de una onda electropositiva) y los husos de sueño o <i>spindles</i> (salvas de actividad de 12 a 14 Hz de baja amplitud). Generalmente no hay movimientos oculares o estos son muy lentos y el tono muscular es más bajo que en el estadio W |
| Estadio N3 (NREM3) | Actividad de ondas lentas (ondas delta) y elevada amplitud que ocupan el $\geq 20\%$ de la época. No hay movimientos oculares y la actividad muscular es más baja que en el estadio N2 y, a veces, tan baja como en el estadio R |
| Estadio R (REM) | Actividad EEG de frecuencia mixta y baja amplitud, con aparición de "ondas en dientes de sierra". En el estadio REM existen movimientos oculares rápidos similares a los de una persona despierta, pero con una atonía completa en el EMG. |

- *La medida del tiempo del tránsito del pulso (PTT), desde la apertura de la válvula aórtica hasta la periferia, este se acorta coincidiendo con el aumento en el tono arterial producido por la vasoconstricción que se origina al final del arousal.*

Tras la colocación de los electrodos y sensores y antes de iniciar el registro, debe realizarse una calibración eléctrica, en la que el aparato genera señales de frecuencia y amplitud predeterminadas para comprobar la sensibilidad de los electrodos, y posteriormente una calibración biológica donde se comprueba, con la colaboración del paciente, las impedancias, el funcionamiento de los filtros de frecuencia y el resto de sensores cardiorrespiratorios.

La PSG debe realizarse durante la noche y la duración aconsejada de los estudios es de al menos 6,5 horas, con un mínimo de 180 minutos de sueño, salvo para los estudios de *split-night* (registros nocturnos cortos) para casos de SAHS muy evidentes, en los que con el registro de la primera parte de la noche se hace el diagnóstico y en la segunda mitad se lleva a cabo la titulación de la CPAP. El estudio de *split-night* se considera un éxito cuando, tras obtener un IAH elevado en la primera parte de la noche, se titula como mínimo durante 3 horas y se consiguen eliminar los eventos (incluyendo sueño REM y NREM); si esto no se cumple hay que hacer una segunda noche de titulación⁽²⁰⁾. Los estudios de PSG vespertina de 2-3 horas realizados durante la siesta son muy específicos en pacientes con

alta sospecha clínica, pero están en desuso porque pueden infravalorar la severidad del SAHS⁽²¹⁾.

Análisis e interpretación de resultados

a. Parámetros neurofisiológicos

Se registran mediante el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) y el electromiograma de mentón (EMG). Permiten identificar el estado de vigilia, la transición de vigilia al sueño y las fases de sueño. Los criterios de codificación actualmente utilizados se establecieron en 2007 con la normativa de la AASM; se clasifican las diferentes fases de sueño en periodos de 30 segundos (llamados épocas). En esta normativa, el sueño No REM se divide en N1, N2, y N3. Las fases N1 y N2 corresponden al sueño superficial, y la fase N3 corresponde al sueño de onda lenta o profundo. Los anteriores criterios fueron establecidos en 1986 por Rechtschaffen y Kales⁽²²⁻²⁴⁾. En la tabla 1 quedan resumidos los distintos patrones objetivados en cada fase⁽¹⁶⁾.

Durante el sueño de ondas lentas o No REM disminuye la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y el flujo sanguíneo cerebral, aumentando el flujo sanguíneo muscular y la secreción de hormona del crecimiento. El sueño REM o paradójico se caracteriza por movimientos oculares rápidos, atonía muscular y un EEG muy parecido al del estado de vigilia. La frecuencia cardíaca y la tensión arterial son fluctuantes, con frecuentes braditaquiarritmias. El flujo sanguíneo

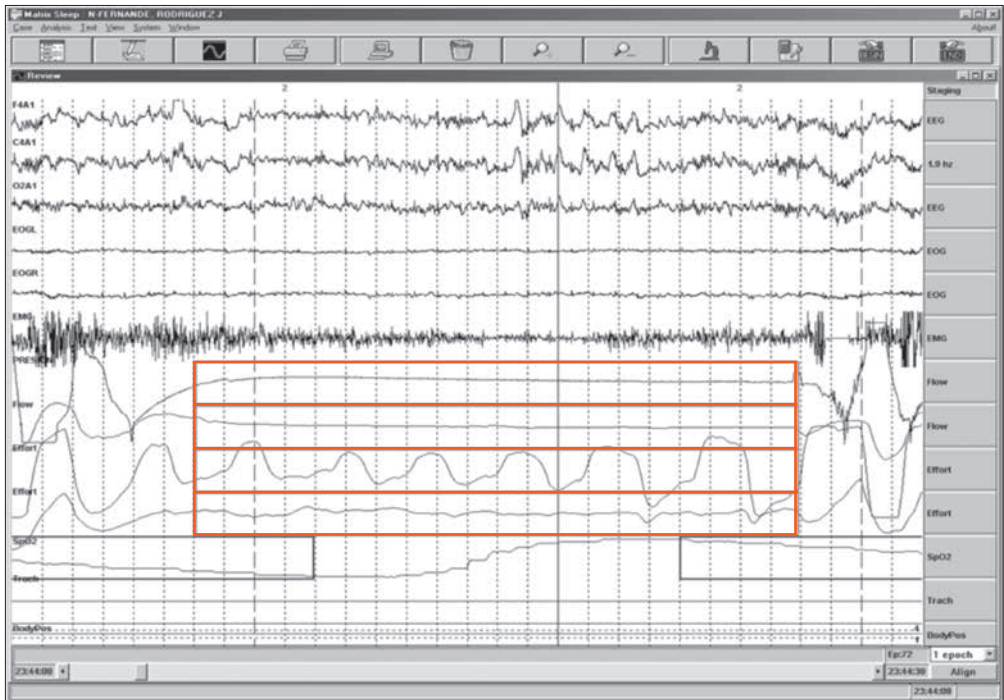


Figura 2. Registro de polisomnografía convencional con los canales de electroencefalograma (F4A1, C4A1 y O2A1), electrooculograma (EOGL y EOGR) y de electromiograma submentoniano (EMG). Se ha medido el flujo aéreo con sonda de presión (PRESION) y con termistor (Flow). Las bandas torácica y abdominal muestran sus curvas en fase. Se registran también la saturación arterial de oxígeno y la frecuencia del pulso. Se ha resaltado una apnea obstructiva.

cerebral es similar al de vigilia, con marcada actividad neuronal y metabólica.

El término de *arousal* hace referencia a un despertar electroencefalográfico transitorio, existiendo un cambio brusco en la frecuencia del EEG, incluida la frecuencia alfa, theta o frecuencias mayores de 16 Hz (pero no *spindles*) que duran al menos 3 segundos, con al menos 10 segundos de sueño estable precediendo dicho cambio. Durante la fase REM se requiere además un aumento del tono muscular mentoniano de al menos 1 segundo de duración. El reconocimiento de los *arousals* es importante ya que gran parte de los síntomas del SAHS son secundarios a la fragmentación y desestructuración del sueño, con cambios frecuentes en las fases de sueño, aumento en el número de despertares y escaso sueño profundo. La detección de estos microdespertares es dificultosa y exige una lectura manual detallada del registro de las variables neurofisiológicas.

El análisis debe realizarse de forma manual, asignando a cada época un estadio de sueño, según la fase

del mismo que predomine. La distribución y proporción de las distintas fases de sueño son representadas en un gráfico conocido como hipnograma (en el eje de ordenadas se reflejan las fases de sueño y en el eje de abscisas las horas de registro). Este gráfico permite una visión global del estudio, mostrando la arquitectura del sueño y la recurrencia de los ciclos a lo largo de la noche. El ciclo REM-NREM se repite cíclicamente a lo largo de la noche y cada ciclo en un adulto normal tiene una duración entre 60 y 90 minutos, repitiéndose de 3 a 6 veces a lo largo de la noche. En los sucesivos ciclos va disminuyendo la cantidad de sueño NREM y aumentando la de sueño REM, por lo que la distribución del sueño profundo se organiza fundamentalmente en el primer tercio de la noche.

b. Parámetros cardiorrespiratorios

El registro de los parámetros cardiorrespiratorios nos permite identificar los eventos respiratorios que caracterizan los TRS (Fig. 2).

TABLA 2. Parámetros obtenidos en un estudio polisomnográfico.

| | |
|---|--|
| Tiempo total de registro (TTR) | Duración total del registro expresado en minutos. |
| Tiempo total de sueño (TTS) | Duración del sueño registrado mediante el EEG expresado en minutos. |
| Tiempo total de vigilia | Duración del registro en el que el paciente está despierto detectado por EEG expresado en minutos. |
| Eficacia del sueño | Tiempo total de sueño/tiempo total de registro. |
| Fases de sueño | N1, N2, N3 y R expresado en minutos y porcentaje del tiempo total de sueño |
| Índice de apneas-hipopneas (IAH) | Frecuencia de apneas e hipopneas por hora de sueño. |
| Valores de saturación | Saturación basal, saturación mínima, índice de desaturaciones (número de desaturaciones por hora de sueño) y CT90 (porcentaje del tiempo de registro con una saturación < 90%) |

Las definiciones aceptadas actualmente para los principales eventos respiratorios son las siguientes^(1,25):

- Apnea: ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración, medida por termistor, cánula nasal o neumotacógrafo. Las apneas se clasifican en:
 - Obstructivas: presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales.
 - Centrales: ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales.
 - Mixtas: evento respiratorio que comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.
- Hipopnea: reducción discernible (> 30% y < 90%) de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración que se acompaña de una desaturación > 3% y/o un microdespertar en el electroencefalograma.
- Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM): periodo de >10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio que acaba con un microdespertar.

El mejor sistema para la caracterización de las hipopneas es el que combina el empleo de una cánula nasal con un termistor nasobucal. Tanto las apneas como las hipopneas pueden ser obstructivas (cuando se acompañan de un aumento del esfuerzo toracoabdominal), centrales (si este esfuerzo está ausente) o mixtas (cuando se produce una combinación de ambos, siendo frecuente que comiencen por un componente central y terminen con un componente obstructivo). El número de apneas e hipopneas dividido por las horas de sueño es el índice de apnea-hipopnea (IAH). Un IAH > 5 se considera anormal, pero un IAH

anormal no define un SAHS por sí mismo ya que el SAHS se define como la presencia de un IAH > 5 asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas. El IAR es la suma de las apneas, hipopneas y ERAM por hora de sueño, en la práctica podemos considerar al IAH y al IAR como términos superponibles, incluyendo los ERAM como hipopneas. En la tabla 2 se describen los parámetros habitualmente empleados en el análisis de la PSG convencional.

Indicaciones de la PSG

- Discrepancia entre la clínica y el resultado de la poligrafía respiratoria, siendo el caso de pacientes con alta sospecha de SAHS, con una poligrafía respiratoria negativa o no concluyente.
- Estudio de la somnolencia diurna excesiva de origen no respiratorio, para el diagnóstico de otros trastornos del sueño, como por ejemplo el síndrome de movimiento periódico de piernas o síndrome de piernas inquietas.
- Limitación física para la realización de una poligrafía domiciliaria.
- Pacientes con enfermedades crónicas que causan hipoventilación: síndrome de hipoventilación-obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica evolucionada o trastornos neuromusculares.

POLIGRAFÍA RESPIRATORIA

La poligrafía respiratoria (PR) consiste en el análisis de las variables respiratorias sin evaluar los parámetros neurofisiológicos y constituye, en la actualidad, un sistema plenamente aceptado como abordaje diagnóstico en el SAHS^(1,17,25).

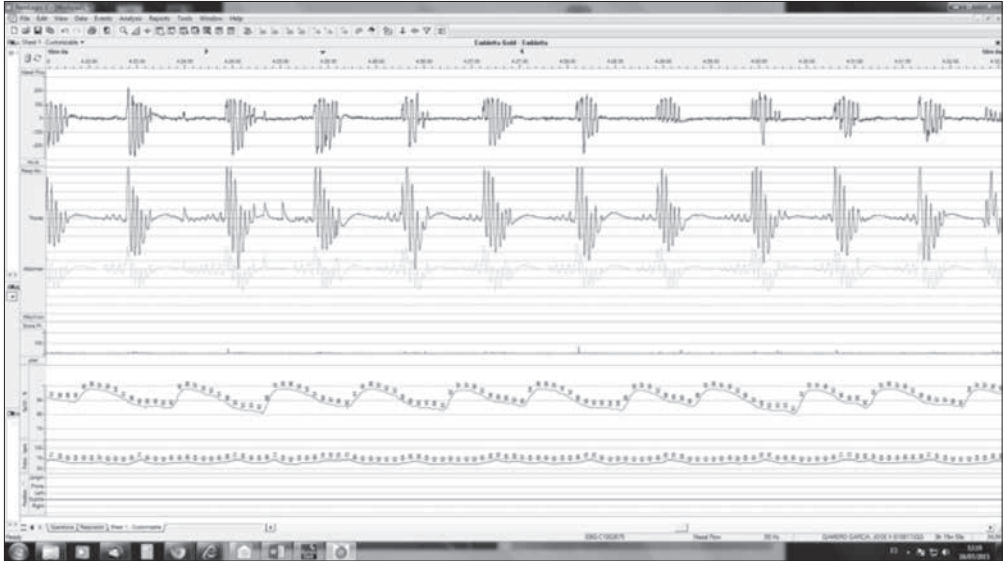


Figura 3. Registro de poligrafía respiratoria. El patrón respiratorio del paciente muestra las interrupciones periódicas típicas de las apneas. Las oscilaciones de la oximetría tienen el perfil patológico denominado "en dientes de sierra".

La PSG es la técnica diagnóstica que ofrece mayor información, aunque su complejidad, ya que precisa de una infraestructura específica con un técnico especializado en TRS, y que no está disponible en todos los centros, dificulta su uso como herramienta habitual en el manejo diagnóstico de los pacientes con SAHS, con las consiguientes listas de espera que genera. Por ello se han buscado alternativas diagnósticas que, aunque tengan menor precisión, permitan establecer el diagnóstico en un mayor número de pacientes. Los sistemas simplificados como la PR, llevada a cabo en el domicilio del paciente o en el hospital, ha supuesto el abaratamiento de las pruebas pero, sobre todo, ha facilitado que otros centros más pequeños puedan realizar dicho diagnóstico descongestionando de esta forma las unidades de referencia.

Procedimiento

La realización de la poligrafía respiratoria debe realizarse con un polígrafo validado para que pueda ser recomendado en el diagnóstico del SAHS⁽²⁶⁾. Puede ser realizada en el laboratorio del sueño, aunque debido a la presión asistencial que sufren las Unidades de Sueño, el uso de la PR en el domicilio del paciente se ha convertido en una práctica habitual y ya las últimas normativas avalan esta modalidad diagnóstica domiciliaria^(1,9).

La metodología de trabajo para los registros domiciliarios varía ampliamente entre los diferentes centros. Algunas veces el paciente va a la Unidad de Sueño, donde un técnico le coloca el equipo con el que se marcha a su domicilio. Otras veces, el técnico se desplaza al domicilio del paciente y lo deja instalado; este método es el más caro de todos, aunque probablemente los problemas técnicos sean menos frecuentes. Por último, cada vez con más frecuencia, el paciente acude a la Unidad de Sueño, donde se le instruye en la colocación del polígrafo, lo cual realiza el propio paciente en su domicilio; en estos casos aumenta la posibilidad de obtener señales defectuosas⁽²⁵⁾.

En general, el tipo de sensores usados para monitorizar los parámetros cardiorrespiratorios en la polisomnografía convencional hospitalaria son los recomendados para usar en los equipos de poligrafía respiratoria (Fig. 3):

a. Flujo oronasal

Hasta hace algunos años, el sensor utilizado en la PR para la evaluación del flujo aéreo era un sensor de temperatura (el más usado, el termistor). Estos sensores, que se colocan sobre las fosas nasales y la boca, detectan el cambio en la temperatura del aire (más alta en el aire espirado que en el inspirado), dibujando una curva

ondulada y oscilante. Por tanto, la detección del flujo aéreo mediante un termistor proporciona una medida cualitativa, que no se correlaciona bien con la amplitud de la respiración. Es por ello que, aunque el termistor es un buen medidor de apneas, no lo es para la medida de las hipopneas cuando se utiliza de forma aislada (aunque cuando se combina con la información obtenida de las bandas respiratorias, su sensibilidad aumenta). Como alternativa a los sensores de temperatura, se han desarrollado formas de medida del flujo oronasal más seguras, siendo en la actualidad la más ampliamente aceptada la sonda de presión nasal. Es una forma semicuantitativa de medir el flujo aéreo y, en este caso, la sonda se coloca en las fosas nasales y va conectada a un traductor de presión para producir una curva en la que se puede analizar, además de la amplitud, su morfología. Por tanto, con la sonda de presión nasal, es posible distinguir, además de las apneas, las limitaciones al flujo aéreo. Sin embargo, la limitación fundamental de la sonda de presión es que, si el paciente abre la boca (lo cual puede ocurrir con frecuencia cuando hay obstrucción nasal), el flujo se reduce considerablemente, lo cual puede sobreestimar las hipopneas. Lo indicado es el uso combinado de ambos sensores.

Para la definición de los eventos respiratorios en la poligrafía respiratoria se usan los mismos criterios que en la polisomnografía, aunque en el caso de la hipopnea, y al no existir registro de variables neurofisiológicas, tan solo se puede definir cuando existe una reducción discernible del flujo aéreo acompañada de una desaturación (sin poder utilizar el criterio de la existencia de un *arousal* acompañante). La falta de registro neurofisiológico es también causa de que para calcular el índice de apnea-hipopnea (que en la poligrafía respiratoria se suele denominar Índice de eventos respiratorios) se utilice como denominador el tiempo total de registro (en lugar del tiempo total de sueño, como se hace en la polisomnografía); esto puede llevar a infraestimar la situación real del paciente, lo cual puede tener mayor implicación en los casos leves.

b. Movimientos toracoabdominales

Mediante unas bandas colocadas a nivel del tórax y del abdomen es posible captar los cambios en el área transversal de ambos que se producen por los movimientos respiratorios. Hay varias técnicas disponibles para la medida de estos movimientos toracoabdominales, siendo el más utilizado la pletismografía de

inductancia. Detectan cambios en el volumen del tórax y del abdomen, y en el caso de la pletismografía de inductancia, cuando están adecuadamente calibradas, el sumatorio de ambas bandas puede estimar de forma semicuantitativa el volumen corriente y ser, por tanto, útiles para detectar hipopneas y episodios de RERAS. Además, pueden distinguir entre eventos respiratorios obstructivos o centrales, por la presencia o ausencia, respectivamente, de movimientos en el tórax y el abdomen.

c. Saturación de oxígeno

El sensor utilizado para medir la saturación de oxígeno es el pulsioxímetro, el cual se ubica en el lecho capilar pulsátil (generalmente en el dedo índice) formado por un emisor y un receptor de luz. También suelen tener una sonda digital que mide la frecuencia cardíaca. Es recomendable emplear pulsioxímetros que obtengan la señal haciendo un promedio de tiempo ≤ 3 segundos en una frecuencia cardíaca ≥ 80 lpm⁽²⁷⁾.

d. Otras variables

La medida del flujo aéreo, los movimientos toracoabdominales y la saturación de oxígeno son las tres variables que se recomienda que debe tener, como mínimo, todo equipo de poligrafía respiratoria. Sin embargo, y como ocurre en la polisomnografía, estos equipos suelen incluir el registro de alguna otra variable, como el ronquido o la posición corporal. Otras variables que recogen algunos de los equipos de poligrafía son el registro de la presión arterial, la medida del tiempo de tránsito del pulso o la actimetría (empleada por algunos equipos para estimar el tiempo de sueño, aunque no está recomendada en las normativas, por no ser una medida segura).

Después de cada estudio es recomendable que el paciente rellene un cuestionario sobre la hora en la que se acostó, a la que se durmió y a la que se despertó, además de recoger una impresión subjetiva de la calidad del sueño durante esa noche. Todos esos datos resultan fundamentales, ya que ayudarán a la interpretación de la poligrafía. La interpretación de la PR deberá hacerse mediante lectura manual por un técnico entrenado que sea capaz de realizar un diagnóstico fiable.

Indicaciones de la PR

Las Guías de práctica clínica más importantes recogen las indicaciones actualmente aceptadas para el uso

de la PR en el diagnóstico del SAHS^(9,27). En nuestro medio, teniendo en cuenta las recomendaciones de estas guías, así como las necesidades derivadas de las características de nuestras Unidades, las indicaciones para el uso de la PR en el diagnóstico del SAHS, siempre que sea analizado por personal médico o técnico cualificado y con experiencia en trastornos del sueño, son las siguientes⁽¹⁾:

- Pacientes con una alta probabilidad de presentar un SAHS, tras una adecuada evaluación clínica previa llevada a cabo por personal cualificado.
- Pacientes con una baja probabilidad de presentar un SAHS, tras una adecuada evaluación clínica previa llevada a cabo por personal cualificado.
- Pacientes en los que el diagnóstico de SAHS no sea posible realizarlo en un laboratorio de sueño, bien sea por inmovilidad o por alguna otra circunstancia que le impida su traslado al mismo.
- La PR no está indicada en aquellos pacientes con sospecha de otros trastornos del sueño, como síndromes que cursan con hipoventilación, síndrome de movimiento periódico de piernas, parasomnias o narcolepsia.

La PSG y la PR son pruebas complementarias, de forma que si el resultado de la PR no es concordante con la sospecha clínica inicial, debe realizarse una PSG convencional.

Ventajas e inconvenientes de la PR

a) Ventajas

La polisomnografía se debe realizar en un laboratorio de sueño, con una situación diferente a la fisiológica de sueño, por lo que en general la calidad no suele ser la misma que la que presenta el paciente en su domicilio (efecto primera noche)⁽²⁸⁾. Por tanto, la gran ventaja de la poligrafía es que se puede realizar con equipos portátiles y ello ha permitido su empleo fuera del ámbito hospitalario, resultando más confortable para el paciente, al permanecer durante el registro en su medio habitual. Estos equipos disponen de tarjeta de memoria para su posterior volcado e interpretación, e incluso permiten enviar señales por redes locales, vía modem o por internet.

La poligrafía ha permitido una importante reducción del gasto sanitario⁽²⁹⁾ y, sobre todo, ha conseguido descentralizar el diagnóstico en los centros de referencia, permitiendo acortar las largas listas de espera⁽³⁰⁾ y

con ello reducir la presión asistencial de los laboratorios de sueño, ya que ha facilitado el diagnóstico de esta enfermedad en otros centros⁽³¹⁾.

b) Inconvenientes

El inconveniente fundamental de la PR es que no registra las variables neurofisiológicas y, por lo tanto, no se puede saber el tiempo que el paciente ha estado dormido, ni las fases del sueño, por lo que el número de eventos que presenta el paciente se divide por el número total de horas de registro, no por el de horas reales de sueño. Debido a ello, estos equipos tienden a infraestimar la severidad del SAHS, aunque determinados equipos disponen de canales que permiten sugerir el sueño como son el ronquido o las bandas torácicas y abdominales. Por otro lado, es recomendable que en este tipo de estudios, cuando se realizan en domicilio, anotar si ha habido incidencias, para ayudar a la corrección manual del registro.

El hecho de que se trate de estudios no vigilados puede suponer un incremento del número de pruebas repetidas por problemas técnicos y por el mal uso de los equipos; en general, se estima que entre un 11-15% de los registros deben repetirse. Además, el consumo de material fungible y el deterioro de los equipos empleados en el domicilio es más rápido que su utilización en el hospital, por ello debe evaluarse con cuidado la relación coste-beneficio en cada caso; de todas formas se trata de un método más barato y simple que la polisomnografía⁽³²⁾.

OXIMETRÍA NOCTURNA

La *American Sleep Disorders Association* (ASDA) clasifica los estudios de sueño en cuatro niveles, estando incluidos en el nivel IV aquellos procedimientos en los que se monitorizan solo una o dos señales, una de las cuales suele ser la oximetría⁽³³⁾. La oximetría forma parte de las variables incluidas en la polisomnografía convencional, es uno de los parámetros que deben registrarse en la poligrafía respiratoria y forma parte de los sistemas simplificados bicanal, que registran flujo aéreo y saturación arterial de oxígeno, y cuyo empleo en el diagnóstico del SAHS está aumentando en los últimos años. Además, la oximetría se puede utilizar también de forma aislada, aunque esto solo debe hacerse si se conocen las prestaciones y las importantes limitaciones de esta técnica. Consiste en el registro de la saturación arterial de oxígeno mediante la

utilización de un método no invasivo, sencillo y barato, que permite obtener y analizar los datos del patrón oximétrico durante un período, que en los pacientes con SAHS suele ser el sueño nocturno. Con esta técnica se mide la saturación arterial de oxígeno mediante un sensor percutáneo, colocado generalmente en el dedo índice, que se basa en las variaciones de color que experimenta la sangre según la saturación de la oxihemoglobina.

Indudablemente, el análisis de los registros de oximetría mediante la visualización del trazado a través de programas que incorporan gráficos visuales tiene un importante componente subjetivo, lo que es una de las limitaciones de este método. Para mejorar el rendimiento de la técnica, se establecen criterios cuantitativos destinados a aumentar su fiabilidad y reproducibilidad. Por ejemplo, los programas informáticos de los saturímetros cuantifican de forma muy exacta los descensos de la saturación arterial de oxígeno (desaturaciones) superiores al 3 o 4% respecto al valor basal, pudiendo establecerse la duración mínima requerida de los mismos para ser considerados como significativos (habitualmente 10 segundos). Con estos datos, se calcula el Índice de desaturaciones (numero de desaturaciones/hora de registro), uno de los parámetros más importantes, junto con el CT₉₀ (porcentaje del tiempo de registro con una saturación arterial de oxígeno por debajo del 90%), que se utilizan en la evaluación de pacientes en los que se sospecha un SAHS⁽³⁴⁾. El Índice de desaturaciones es más sugestivo de SAHS cuanto más elevado es, mientras que el CT₉₀ suele orientar hacia un resultado negativo cuanto más bajo es su valor. Otros parámetros analizados son los valores de la saturación arterial de oxígeno basal, la saturación media y la saturación mínima. También pueden analizarse otros parámetros adicionales, como el Índice delta (promedio de la diferencia absoluta en la saturación de oxígeno entre periodos sucesivos de 12 segundos)⁽³⁵⁾ o índices derivados de análisis no lineales, como el análisis de la medida de la tendencia central⁽³⁵⁾.

El Documento de consenso para el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía⁽¹⁾ expone que en la oximetría sería sugestivo de SAHS la presencia de desaturaciones mayores del 4% respecto al valor previo, mantenidas durante más del 15% del tiempo del registro, siendo muy característica la morfología de las desaturaciones con el patrón denominado en "dientes de sierra" (Fig. 4).

Tanto la sensibilidad como la especificidad de la oximetría son muy variables (31-98% para la sensibilidad y 41-100% para la especificidad), y dependen de un número importante de factores, lo que hace que se trate de una técnica con frecuentes falsos negativos y positivos (aunque menos en los casos de SAHS grave y más probables en los casos más leves), lo que la incapacita como una prueba útil para diagnosticar el SAHS de forma definitiva^(9,37,38).

Respecto a los factores que pueden alterar los resultados, por ejemplo, un contacto deficiente entre el dedo y el sensor, debido a los movimientos del cuerpo, puede producir problemas en la detección de la saturación de oxígeno, y también puede originar una baja sensibilidad el empleo de equipos que infraestiman las desaturaciones cíclicas por un muestreo insuficiente, ya que para optimizar la rentabilidad de la oximetría es necesario obtener las muestras de lectura cada 2 a 8 segundos. También es poco fiable la lectura de la señal cuando la saturación de oxígeno es baja o cuando existe una circulación periférica afectada por hipotensión o hipotermia. En pacientes con SAHS que no sean obesos y no tengan otras patologías asociadas, la oximetría puede resultar también falsamente negativa, ya que en estos casos las apneas pueden no provocar desaturaciones relevantes secundarias. Por otro lado, también hay factores que pueden producir falsos positivos y disminuir la especificidad de la prueba, como es el caso de la existencia de otras enfermedades cardiopulmonares distintas al SAHS, el consumo de benzodiazepinas o la obesidad. En los pacientes con EPOC (en los que los registros suelen mostrar desaturaciones de mayor duración y con menor grado de inclinación), insuficiencia cardiaca o enfermedades neuromusculares, la oximetría puede presentar desaturaciones nocturnas no relacionadas con eventos respiratorios.

A pesar de que la oximetría nocturna no es válida como método diagnóstico definitivo, sí puede ser útil para ayudar a identificar pacientes que presumiblemente tendrán un SAHS más significativo⁽³⁹⁾, especialmente si se combina con signos o síntomas que supongan una alta probabilidad pre-test de la enfermedad. En este sentido, se ha propuesto el empleo de parámetros de la saturimetría unidos a una combinación de variables clínicas (edad, género, parámetros antropométricos y puntuación en la escala de somnolencia de Epworth) mediante modelos matemáticos⁽⁴⁰⁾.

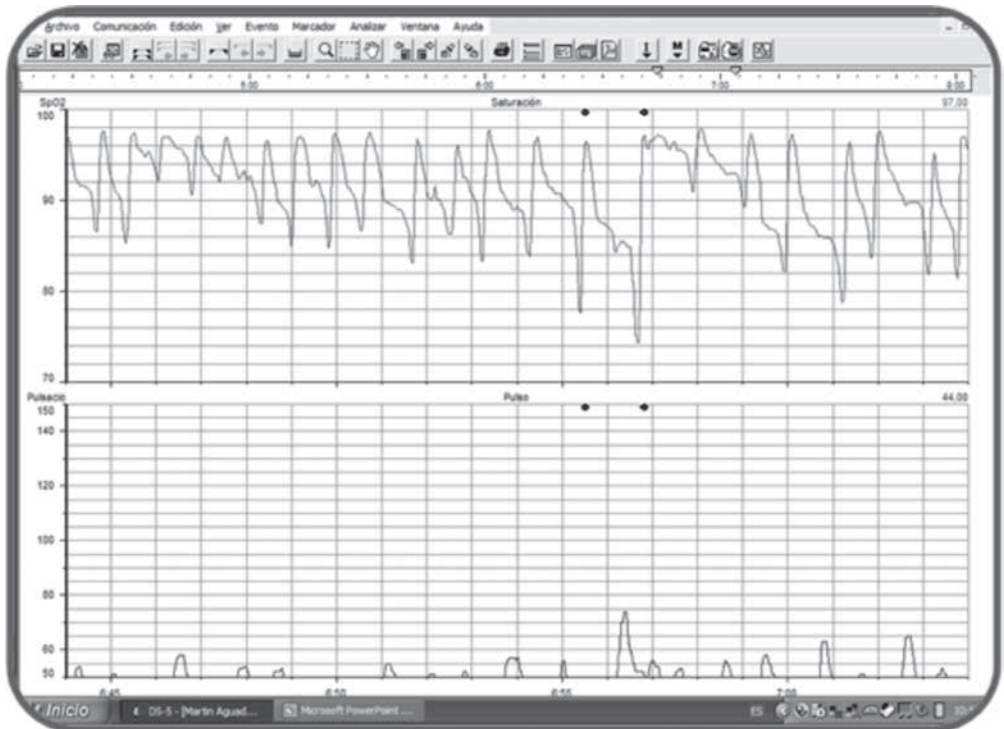


Figura 4. Registro de oximetría nocturna con el patrón característico del síndrome de apneas-hipopneas del sueño (desaturaciones "en dientes de sierra").

En resumen, la oximetría podría ser útil en la toma de decisiones clínicas para pacientes con una baja probabilidad previa de tener un SAHS, así como para los que tienen más probabilidades de tratarse de formas más graves, y para identificar a aquellos pacientes de la lista de espera del diagnóstico que presumiblemente necesitarán una atención más prioritaria^(1,41).

BIBLIOGRAFÍA

1. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac.* 2012; 24: 214-254.
2. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5: 573-81.
3. Nieto FK, Young TB, Lind BK, Sahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA.* 2000; 283: 1829-36.
4. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *New Eng J Med.* 2000; 342: 1378-84.
5. Newman AB, Nieto J, Guirduy U, Lind BK, Redline S, Sharar E, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2001; 154: 50-9.
6. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 375-80.
7. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365: 1046-105.
8. Marín JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012; 307: 2169-76.
9. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(3): 143-56.
10. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008; 31: 1071-8.

11. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009; 6: e1000132.
12. Stiefel P, Sánchez-Armengol MA, Villar J, Vallejo-Vaz A, Moreno-Luna R, Capote F. Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Vascular Pathology, Endothelial Function and Endothelial Cells and Circulating Microparticles. *Arch Med Res.* 2013; 44: 409-14.
13. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3: CD001106.
14. Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 608-13.
15. Muñoz-Hernandez R, Vallejo-Vaz AJ, Sánchez Armengol A, Moreno-Luna R, Caballero-Eraso C, Macher HC, Villar J, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. *PLoS One.* 2015; 10: e0122091.
16. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, For the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1ª Ed: Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
17. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5: 263-76.
18. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5: 154-60.
19. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8: 597-619.
20. Ciftci B, Ciftci TU, Guven SF. Polisomnografía de parte de la noche y polisomnografía de toda la noche: comparación entre la primera y la segunda partes de la noche. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 3-7.
21. Aguirregomoscorta JI, Méndez I, Aparicio S, Quintana JM, Capelastegui A, Urrutia I. Polisomnografía de siesta: ¿Es suficiente para iniciar el tratamiento con CPAP? *Arch Bronconeumol.* 2001; 37: 302-6.
22. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain information services/Brain research Institute. University of California; 1968.
23. Iber C, Ancoli-Israel S, Chambers M, et al. The new sleep scoring manual: the evidence behind the rules. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3: 107.
24. Grigg-Damberger MM. The AASM Scoring Manual four years later. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8: 323-32.
25. Grupo Español de Sueño (GES). Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41(Supl 4): 3-110.
26. Candela A, Hernández L, Asensio S, Sánchez-Paya J, Vila J, Benito N, et al. Validación de un equipo de poligrafía respiratoria en el diagnóstico del síndrome de apneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 71-7.
27. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Portable Monitoring Task Force of The American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adults patients. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3: 737-47.
28. Bonnet MH, Doghramji K, Roehrs T, et al. The scoring of arosal in Sleep: Reliability, validity and alternatives *J Clin Sleep Med.* 2007; 3: 133-45.
29. Durán- Cantolla J, Mar J, De La Torre G, Rubio R, Guerra L. El síndrome de apneas- Hipopneas durante el sueño (SAHS) en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del Estado Español. *Arch Bronconeumol.* 2004; 40: 259-67
30. Hernandez L, Torilla M, Roger N, Llunel A, Balleste E, Quino L, et al. Management of sleep apnea: concordance between no reference and reference centres. *Chest.* 2007; 132: 1853-7.
31. Masa Jiménez JF, Barbe F, Capote Gil F, Giner Vives E, Díaz de Atauri J, Durán Cantolla J, et al (Grupo cooperativo). Recursos y demoras en el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 188-98.
32. Alonso ML, Terán J, Cordero G, González M, Rodríguez L, Viejo JL, Marañón A. Fiabilidad de la poligrafía respiratoria domiciliar para el diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño. Análisis de costes. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 22-8.
33. Standard of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnoea. *Sleep* 1994; 139:559-568.
34. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5: 158-60.
35. Magalang UJ, Dmochowski J, Veeramachaneni S, Draw A, Mador MJ, El-Solh A, Grant BJ. Prediction of the apnea-hypopnea index from overnight pulse oximetry. *Chest.* 2003; 124: 1694-701.
36. Alvarez D, Homero R, García M, del Campo F, Zamarrón C. Improving diagnostic ability of blood oxygen saturation from overnight pulse oximetry in obstructive sleep apnea detection by means of central tendency measure. *Artif Intell Med.* 2007; 41: 13-24.
37. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep.* 1997; 20: 406-22.
38. Sánchez Armengol A, Carmona Bernal C, Ruiz García A. Polisomnografía, poligrafía, oximetría. Requisitos e interpretación de resultados. En: Soto Campos JG, ed.

- Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología (2ª ed). Madrid: Ergon; 2009.
39. Chiner E, Signes-Costa J, Arriero JM, Marco J, Fuentes I, Sergado A. Nocturnal oximetry for the diagnosis of the sleep apnoea hypopnoea síndrome: a method to reduce the number of polysomnographies? *Thorax*. 1999; 54: 968-71.
 40. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2009; 110: 928-39.
 41. Whitelaw WA, Brant RF, Flemons WW. Clinical usefulness of home oximetry compared with polysomnography for the assessment of sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med*. 2005; 171: 188-93.

Evaluación preoperatoria en respiratorio

J.M. Vaquero Barrios, A.M. Escribano Dueñas, J. Redel Montero, M.J. Cobos Ceballos

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones pulmonares postoperatorias (CPP) son más prevalentes que las complicaciones cardiovasculares y contribuyen de forma significativa a la morbilidad del paciente sometido a cualquier tipo de cirugía. Es la principal causa de muerte y de incremento de costes tras la cirugía, a expensas de mayor estancia hospitalaria, ingresos en UCI y reingresos⁽¹⁾.

La minimización de riesgos es el objetivo de cualquier evaluación preoperatoria. Los protocolos de estratificación nos permitirán identificar factores de riesgo, crear estrategias de corrección o mejora de los factores modificables e intensificar la vigilancia de los no modificables. Con toda esa información se establecerá una aproximación realista de la probabilidad de efectos adversos, necesaria para mejorar la toma de decisiones consensuadas entre el equipo médico y el paciente. Son múltiples las publicaciones en este campo pero con escasa evidencia científica por lo que la extrapolación de conclusiones es difícil⁽²⁾.

Según los objetivos de los estudios, los modelos de estratificación del riesgo pueden predecir el riesgo general de CPP⁽³⁻⁵⁾, de complicaciones particulares como neumonía o distrés o los asociados al procedimiento quirúrgico concreto.

Hemos dividido esta revisión en tres grandes apartados:

1. Evaluación del riesgo postoperatorio.
2. Valoración fisiológica de los candidatos a cirugía de resección en el cáncer de pulmón con intención curativa.

3. Particularidades en la evaluación respiratoria en candidatos a trasplante cardíaco y hepático.

EVALUACIÓN DEL RIESGO POSTOPERATORIO

La incidencia de CPP varía entre hospitales, según las comorbilidades de los pacientes y el tipo de cirugía. Así, más del 35% de la cirugía sobre el tórax presenta algún tipo de CPP, bajando al 12% en cirugía sobre el abdomen superior y un 2% en cirugía periférica⁽⁶⁾.

Los modelos de predicción de complicaciones tras la cirugía pretenden catalogar numéricamente los riesgos individuales para que puedan ser usados como herramienta clínica. Esta estratificación puede ser subdividida⁽⁶⁾ en:

1. *Scores de riesgo*: en ellos se puntúa el riesgo de un paciente para ser comparado con otros, sin embargo, no permite una predicción individualizada de un efecto adverso concreto. Ejemplos de estos *scores* son el Índice Cardíaco revisado de Lee, *Surgical Risk Scale*, *Surgical Risk Score*, *Charlson Comorbidity Index* y la escala de riesgo anestésico de la *American Society of Anesthesiologists' Physical Score status* (ASA-PS). Esta última, ampliamente usada, parece ser insuficiente al pecar de subjetividad, no considerar el procedimiento quirúrgico y tener una baja precisión en valores ASA mayor de 2. Algunas de estas tablas pueden consultarse en la página web <http://surgicalriskcalculator.com/>.
2. *Modelos de predicción del riesgo*: estiman una predicción individual tras incluir los datos del

TABLA 1. Sistema de puntuación ARISCAT (*Assess respiratory Risk in Surgical patients in CAtalonia*) de cohorte prospectiva, validación interna y externa en población europea.

| Factores de riesgo | Puntos |
|-------------------------------------|--------------|
| Edad (años) | 0 |
| • ≤ 50 | 3 |
| • 51-80 | 16 |
| • > 80 | |
| SatO ₂ preoperatoria | 0 |
| • ≥ 96% | 8 |
| • 91-95% | 24 |
| • ≤ 90% | |
| Infección respiratoria < 30 días | 0 |
| • No | 17 |
| • Sí | |
| Anemia preoperatoria (Hb ≤ 10 g/dl) | 0 |
| • No | 11 |
| • Sí | |
| Incisión quirúrgica | 0 |
| • Periférica | 15 |
| • Abdomen superior | 24 |
| • Intatorácica | |
| Duración de la cirugía (horas) | 0 |
| • < 2 | 16 |
| • 2-3 | 23 |
| • > 3 | |
| Cirugía urgente | 0 |
| • No | 8 |
| • Sí | |
| Niveles de riesgo | |
| Bajo riesgo | 26 puntos |
| Moderado riesgo | 26-44 puntos |
| Alto riesgo | ≥ 45 puntos |

Modificado de la referencia bibliográfica 3.

paciente en un modelo de riesgo multivariable. Son más fiables que los anteriores pero de aplicación más compleja en la práctica clínica diaria. Estos modelos, a su vez, pueden predecir riesgos diferenciales:

- *Modelos de predicción del riesgo general tras la cirugía.* Entre ellos son de destacar la escala APACHE II y la escala POSSUM y P-POSSUM.
- *Modelos de predicción del riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias.* En las tablas 1, 2 y 3 están recogidas los modelos de estratificación más utilizados⁽³⁻⁵⁾. Llama la atención la gran cantidad de *scores* disponibles, las diferentes variables identificadas como factores

TABLA 2. Factores de riesgo de complicaciones pulmonares tras cirugía no torácica, de cohorte prospectiva con/sin validación interna.

| Factores de riesgo | Odds ratio |
|-----------------------------------|------------|
| Edad ≥ 65 años | 5,9 |
| Test de la tos positivo | 3,8 |
| Sonda nasogástrica perioperatoria | 7,7 |
| Duración anestesia ≥ 2,5 horas | 3,3 |

Modificado de la referencia bibliográfica 4.

de riesgo y el diferente peso que se conceden a las mismas variables, lo cual refleja la variabilidad en los diseños de los estudios. Las escalas de las tablas 1 y 2 se han construido desde cohortes prospectivas, la primera de ellas en Cataluña y con una validación interna y externa en pacientes europeos publicada recientemente⁽⁷⁾. Por contra, la recogida en la tabla 3 está basada en una cohorte retrospectiva de un único hospital de Corea del Sur y sin validación externa⁽⁵⁾.

- *Modelos de predicción del riesgo de complicaciones pulmonares concretas.*
- *Modelos de riesgo de complicaciones pulmonares específicamente asociadas al procedimiento quirúrgico.*

En estos dos últimos apartados, dada la gran variabilidad de los *scores* publicados, no haremos una descripción de los mismos.

Tras la evaluación del riesgo, habría que intentar corregir, tratar o mejorar los factores de riesgo modificables para reducir su impacto. En la tabla 4 se recogen estas circunstancias tal como son clasificadas por el *American College of Physicians* (ACP)⁽⁸⁾ con las incorporaciones de nuevos factores de riesgo tras las recientes publicaciones en este campo. Algunas aclaraciones relevantes sobre el impacto de estos factores son las siguientes:

- La *obesidad*, como factor de riesgo único, no es de entidad suficiente como para su consideración individual, excepción aparte de la obesidad mórbida. Su presencia sí supone un mayor riesgo de CPP en caso de cirugía torácica o la uvulopalato-faringoplastia o cuando se suma a otras comorbilidades.
- El *tabaquismo activo* añade riesgo a cualquier procedimiento quirúrgico en comparación con

TABLA 3. Sistema de puntuación para la predicción de complicaciones pulmonares postoperatorias, unicentro, de diseño retrospectivo, Hospital Corea del Sur, con validación interna pero no externa.

| Factores de riesgo | Puntos |
|---|------------------|
| Edad \geq 70 años | 2 |
| Fumador activo en los 2 meses previos | 1 |
| ASA \geq 2 | 1 |
| Limitación al flujo aéreo | 1 |
| Albúmina sérica $<$ 4 g/dl | 1 |
| Cirugía urgente | 2 |
| Cirugía cardíaca, de reparación de aneurisma de aorta y cirugía abdominal abierta | 4 |
| Niveles de riesgo | |
| Riesgo bajo | 0-3 puntos |
| Riesgo intermedio | 4-6 puntos |
| Riesgo alto | 7-9 puntos |
| Riesgo muy alto | \geq 10 puntos |

Modificado de la referencia bibliográfica 5.

los exfumadores (odds ratio 1,45 vs 1,13) o los no fumadores. Parece existir una relación directamente proporcional entre abstinencia y disminución del riesgo de CPP, aconsejándose un periodo de tiempo superior a las 8 semanas.

- En la *evaluación analítica*, tampoco queda claro qué grado de anemia supone un factor de riesgo, independientemente de la necesidad de transfusión perioperatoria. Se postula un valor de hemoglobina menor de 10 g/dl como punto de corte.
- El *test de la tos* consiste en invitar al paciente a hacer una respiración profunda y un esfuerzo único de tos. Si tose más de una vez puede reflejar el inicio de una agudización de EPOC o de una infección de vía aérea superior.
- La *duración de la cirugía* (mayor de 3 horas) y la *anestesia general* también se han catalogado como factores de riesgo independientes. Por ello se abogan por procedimientos más cortos, sobre todo en pacientes de alto riesgo y una estrategia de ventilación mecánica protectora, con volumen tidal de 6-8 ml/kg de peso ideal, PEEP 6-8 cm H₂O y maniobras de reclutamiento cada 30 minutos después de la intubación en la cirugía de abdomen.

Una circunstancia que no está clara es si la fisioterapia pre y postoperatoria precoz puede reducir las CPP. Aunque la evidencia a su favor es pobre, se considera que la movilización precoz, el inspirón incentivo y los ejercicios respiratorios tras la cirugía de alto riesgo son estrategias seguras y de bajo coste^(9,10).

TABLA 4. Factores de riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias.

| Relacionados con el paciente | Relacionados con el procedimiento | Test preoperatorios |
|--|--|---|
| Factores de riesgo no modificables | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dependencia funcional (A) • ASA clase \geq 2 (A) • Deterioro sensorial (B) • Edad avanzada (A) • Enfermedades subyacentes: <ul style="list-style-type: none"> – EPOC (A), SAOS, RGE – HTA, DM, fallo cardíaco (A) – Enfermedad hepática, cáncer | <ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos de alto riesgo (A): <ul style="list-style-type: none"> – Aneurisma de aorta – Cirugía torácica – Cirugía abdominal, abdomen superior – Neurocirugía – Cirugía vascular – Cabeza y cuello • Cirugía de urgencias (A) | <ul style="list-style-type: none"> • Variaciones genéticas • Alteraciones en la radiología torácica (B) • Urea en sangre (B) |
| Factores de riesgo modificables | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso (B), obesidad • Tabaquismo (B), alcohol (B) • Infección respiratoria $<$ 1 mes • Sepsis | <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía prolongada ($>$ 3 horas) (A) • Anestesia general (A) • Transfusión (B) • Hospitalización prolongada | <ul style="list-style-type: none"> • Hipoalbuminemia (A) • Anemia • Baja SatO₂ por PxO₂ • Test de la tos positivo |

Entre paréntesis está definido el nivel de evidencia científica.

ASA: American Society of Anesthesiologists; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; RGE: reflujo gastroesofágico; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; SatO₂ por PxO₂: saturación arterial por pulsioximetría.

Tras esta revisión, la probabilidad de eventos adversos está ligada a las comorbilidades del paciente así como al procedimiento quirúrgico, ambas circunstancias de similar peso. Por tanto, la intensidad de la evaluación preoperatoria no debería ser ajena a ninguna de estas circunstancias. Si bien la espirometría puede identificar pacientes de alto riesgo, los estudios avalan la falta de superioridad de esta exploración frente a los datos obtenidos en la historia clínica^(8,11). Por otro lado, no hay puntos de corte por debajo de los cuales la función pulmonar sea considerada prohibitiva para una intervención quirúrgica que puede salvar o prolongar la vida del paciente. De la misma forma, la información que puede derivarse de las pruebas radiológicas no es sustancialmente distinta de la que se obtiene tras el estudio clínico^(8,11) y raramente aporta algún dato relevante que altere el manejo preoperatorio del enfermo. Hay algunas evidencias que apoyan la realización de estas pruebas ante la existencia de enfermedad cardiopulmonar previa y en aquellos con edades por encima de los 50 años que vayan a ser sometidos a cirugía torácica o abdominal superior⁽¹¹⁾.

VALORACIÓN FISIOLÓGICA DE LOS CANDIDATOS A CIRUGÍA DE RESECCIÓN EN EL CÁNCER DE PULMÓN CON INTENCIÓN CURATIVA

El objetivo global de cualquier terapia es conseguir la máxima ganancia posible en salud. En el tratamiento de las neoplasias pulmonares de células no pequeñas en estadios precoces, la cirugía de resección es la mejor opción terapéutica en términos de supervivencia. En cualquier caso, los resultados derivados de la cirugía también deben ser evaluados en morbilidad peri o postoperatoria y en limitación funcional estimada por calidad de vida tras la misma⁽¹²⁾. La valoración final por un equipo multidisciplinar es la mejor garantía de que la elección terapéutica será la más acertada. Finalmente y una vez que se disponga de todos los datos necesarios para realizar una aproximación pronóstica, será imprescindible la participación del paciente en la toma de decisiones.

Existen varias guías clínicas de consulta en las que se detalla la evaluación funcional del candidato a cirugía de resección pulmonar; la guía británica⁽¹³⁾, la europea⁽¹⁴⁾ y la guía de la ACCP (*American College of Chest Physicians*) publicada en 2007 y actualizada en 2013⁽¹²⁾.

Valoración del riesgo quirúrgico

Deben considerarse los siguientes factores:

1. Factores asociados al paciente

- Edad. Aunque tradicionalmente se ha considerado como un factor de riesgo, como circunstancia única no debe constituirse como una contraindicación. La expectativa de vida, la presencia de defectos cognitivos, la dependencia para las actividades de la vida diaria y las comorbilidades asociadas son las responsables de ese incremento del riesgo.
- Riesgo cardiovascular. Es obligada su evaluación dado la presencia de factores de riesgo comunes entre la enfermedad pulmonar y cardiovascular y el aumento del riesgo de complicaciones cardiacas graves tras la cirugía de resección pulmonar. Además de la valoración clínica, en la guía ACCP 2013⁽¹²⁾ se aconseja aplicar el Índice de Lee o el Índice de riesgo cardiaco revisado y recalibrado en una población sometida a resección pulmonar⁽¹³⁾. En una actualización reciente sobre la valoración y manejo del riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca⁽¹⁵⁾ se aboga por el NSQIP (*National Surgical Quality Improvement Program*), disponible *on line* en la página web de libre acceso <http://www.surgicalriskcalculator.com/miorcardiacarrest>. En virtud de la presencia de clínica, los valores de los índices de riesgo o la necesidad de tratamientos para la cardiopatía subyacente se aplicará un algoritmo diagnóstico específico⁽¹²⁾ donde el test del ejercicio cardiopulmonar es una prueba angular.
- Espirometría. La medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) postbroncodilatador y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}), tanto en valores previos a la intervención o el predicho tras la cirugía (PPO), se han considerado clásicamente predictores de morbilidad^(16,17). La DL_{CO} además de ser un predictor independiente de morbilidad postoperatoria tanto de causa pulmonar como extrapulmonar, también lo es de supervivencia a largo plazo y de calidad de vida residual. En los estudios se ha considerado el valor superior al 60% del FEV₁PPO y DL_{CO}PPO como variable pronóstica. Para el cálculo de la función pulmonar postoperatoria, tanto en FEV₁ como en DL_{CO}, se

TABLA 5. Correlación aproximada entre espirometría, test de ejercicio y sus implicaciones terapéuticas.

| Prueba de subir escaleras (m, plantas) | | VO ₂ máx (ml/kg/min) | FEV ₁ (L) | Shuttle walk-test (shuttles) | Implicaciones terapéuticas |
|--|-----------|---------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|
| < 4 m | 1 planta | < 10 | < 0,8 | < 25 | Riesgo muy alto o inoperable |
| > 12-14 m | 3 plantas | > 15 | > 1,7 | > 25 | Riesgo estándar |
| > 22 m | 5 plantas | > 20 | > 2 | – | Riesgo estándar |

VO₂máx: consumo máximo de oxígeno en el test de ejercicio con cicloergómetro. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

utiliza la fórmula anatómica para las resecciones menores que neumonectomía y la fórmula de estimación por gammagrafía de perfusión para la neumonectomía. Estos parámetros se calculan de la siguiente forma:

$$FEV_1PPO\% = FEV_1preop\% \times \left(\frac{n^\circ \text{ segmentos funcionantes a reseccionar}}{n^\circ \text{ segmentos totales funcionantes}} \right)$$

$$FEV_1PPO\% = FEV_1preop \times (1 - \text{contribución en perfusión de la zona a reseccionar})$$

Esta estimación funcional es bastante precisa con la realidad de la función pulmonar tras la cirugía. Si bien sobreestima los valores en los primeros días de la cirugía, donde son más prevalentes las complicaciones respiratorias, alcanza el 93% de la predicción de función postoperatoria a los 7 días. Aunque los valores funcionales que definen el riesgo quirúrgico (ver en apartado *Límites funcionales de la operabilidad*) están ampliamente aceptados, podrían estar sobrevalorados si se tiene en cuenta el efecto "reducción de volumen" cuando se procede a una resección de un cáncer de pulmón sobre una zona de enfisema. Una pregunta que es necesario responder es la siguiente: ¿es necesario medir DL_{CO} en aquellas situaciones donde el FEV₁ es mayor del 80%? La respuesta es que sí, es obligada su medición previa a cualquier resección pulmonar^(12,14). Hasta el 40% de los pacientes con FEV₁ > 80% tienen una DL_{CO} < 80% y de ellos, en el 7% su DL_{CO}PPO es < 40%⁽¹⁸⁾.

- Gasometría arterial: si bien la presencia de una saturación arterial de oxígeno menor de 90% está asociado a un incremento de complicaciones, la hipercapnia no se considera un factor de riesgo independiente para las mismas.

- Test de esfuerzo cardiopulmonar (TECP) con cicloergómetro. Es útil su realización en pacientes con función pulmonar límite tras el cálculo de FEV₁PPO y DL_{CO}PPO. De todos los parámetros que podemos medir con este test, el más utilizado en las guías clínicas es el consumo máximo de oxígeno (VO₂máx)^(8,12). Su valor estratifica el riesgo de mortalidad postoperatoria^(19,20). Valores por encima de 20 ml/kg/min o 75% PPO predicen bajo riesgo, incluso en resecciones mayores, mientras que por debajo de 10 ml/kg/min o 35% PPO el riesgo de muerte postoperatoria en cirugías convencionales es alto.
- Tests de ejercicio simples, como marcadores subrogados de los resultados del TECP, son *Shuttle walking test*, la prueba de subir escaleras y la prueba de caminar durante 6 minutos. En las guías clínicas no se aconseja la realización de esta última prueba^(12,14). Una correlación aproximada entre la espirometría, la prueba de subir escaleras, el *Shuttle walking test* y el TECP, así como su implicación pronóstica, queda recogida en la tabla 5. La desaturación mayor al 4% sobre el basal durante estos test ha mostrado resultados inconsistentes en diferentes estudios.
- Comorbilidades: la presencia de estas, cuantificadas por el *Charlson Comorbidity Index*, está asociada a complicaciones mayores tras la cirugía de resección pulmonar.

2. Factores relacionados con el tratamiento

- Experiencia del equipo quirúrgico y volumen de cirugía. Aunque no existe un número determinado de procedimientos de resección anatómica mayor que suponga un impacto pronóstico, las guías y los consensos de expertos estiman un número de 20-25 de estos procedimientos como punto de corte⁽¹⁴⁾.

- Terapia neoadyuvante. No existe una clara asociación entre la quimioterapia o radioterapia neoadyuvante y los efectos secundarios sobre el pulmón. La quimioterapia neoadyuvante se ha visto asociada en algunos estudios al descenso de la DL_{CO} , circunstancia que puede ser reversible con el paso del tiempo.
- Tipo de resección. El riesgo de complicaciones y la mortalidad aumentan con la extensión de la resección pulmonar. Con la mejoría de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, la adecuada valoración de riesgos preoperatorios y los cuidados postoperatorios se ha reducido la morbimortalidad de la cirugía. Aun así, la mortalidad descrita tras la neumonectomía oscila entre el 3,7-6,7% y entre el 1,6-2,3% de la lobectomía, siendo más baja en resecciones menores. Por tanto, habrá que sopesar el tipo de cirugía adecuando la resección oncológicamente más correcta con la limitación funcional resultante tras la misma.

Los modelos de predicción del riesgo expuestos anteriormente son aplicables, de forma general, a estos pacientes. Además, se han creado muchos otros scores que incluyen múltiples variables, pero no son útiles para definir riesgos específicos en pacientes concretos al ser imposible abarcar todas las particularidades en las interacciones paciente-enfermedad-tratamiento.

Límites funcionales de la operabilidad

Bajo este subapartado no se pretende contestar a la pregunta si el paciente será o no operable. El objetivo será la categorización del riesgo según la cirugía a realizar. En circunstancias de alto riesgo quirúrgico, la supervivencia tras la cirugía puede ser mayor que con las otras alternativas terapéuticas disponibles. Esto nos permitirá personalizar el tratamiento para cada paciente.

El algoritmo sugerido en la guía ACCP de 2013⁽¹²⁾, basado en la mejor evidencia científica disponible y en el consenso de expertos, queda reflejado en la figura 1.

Resección pulmonar y calidad de vida

El tratamiento quirúrgico, incluyendo el tipo de resección pulmonar, debe definirse en virtud del estado tumoral, la valoración multidimensional del riesgo de la cirugía y la opinión del paciente una vez informado sobre ventajas e inconvenientes a largo plazo valorados en términos de supervivencia y calidad de

vida postoperatoria. Tras la resección, los pacientes habitualmente recuperan una capacidad de ejercicio más próxima a la preoperatoria que el intercambio gaseoso o la capacidad respiratoria. Es interesante saber que los cambios fisiológicos y del estado mental postintervención no van parejos al grado de afectación funcional o la edad de los pacientes, reflejando la ausencia de correlación entre calidad de vida y los parámetros estimados de función cardiorrespiratoria postoperatoria.

PARTICULARIDADES EN LA EVALUACIÓN DE CANDIDATOS A TRASPLANTE CARDIACO Y HEPÁTICO

Desde mayo de 1984 se han realizado en España más de 7.000 trasplantes cardíacos⁽²¹⁾. En los candidatos a **trasplante cardíaco** es imprescindible la realización de una radiografía simple de tórax y una espirometría que incluya el estudio de la DL_{CO} como despistaje de neumopatía subyacente. Algunas de las indicaciones de trasplante cardíaco más frecuentes, como la cardiopatía isquémica, comparten factores de riesgo comunes con patologías respiratorias como el enfisema pulmonar. Además, la hemodinámica cardíaca, con la valoración de hipertensión pulmonar y la funcionalidad del ventrículo derecho, son rutinariamente mensuradas en todo paciente subsidiario de trasplante cardíaco. La presencia de valores elevados de presión media de la arteria pulmonar $-P_{mAP}-$, resistencias vasculares pulmonares, presión en aurícula derecha y gradiente transpulmonar son factores predictivos de mortalidad a cinco años⁽²²⁾.

La indicación y el número de procedimientos de trasplante hepático es mucho mayor, siendo más de 22.000 los pacientes beneficiados de esta terapéutica⁽²³⁾. En los candidatos a **trasplante hepático** (TxH) es útil la realización de una espirometría⁽²⁴⁾, sobre todo cuando se sospeche una EPOC tras la realización de una historia clínica detallada. Otras pruebas complementarias necesarias son la gasometría y la ecocardiografía. Estos tests nos definirán qué pacientes presentan complicaciones vasculares pulmonares de la enfermedad hepática, las cuales van desde el síndrome hepatopulmonar hasta la hipertensión portopulmonar.

El síndrome hepatopulmonar (SHP) está presente hasta en el 4-25% de los candidatos a TxH⁽²⁵⁾. Se define como una diferencia alveolo-arterial de oxígeno mayor de 20 mmHg respirando aire ambiente estando

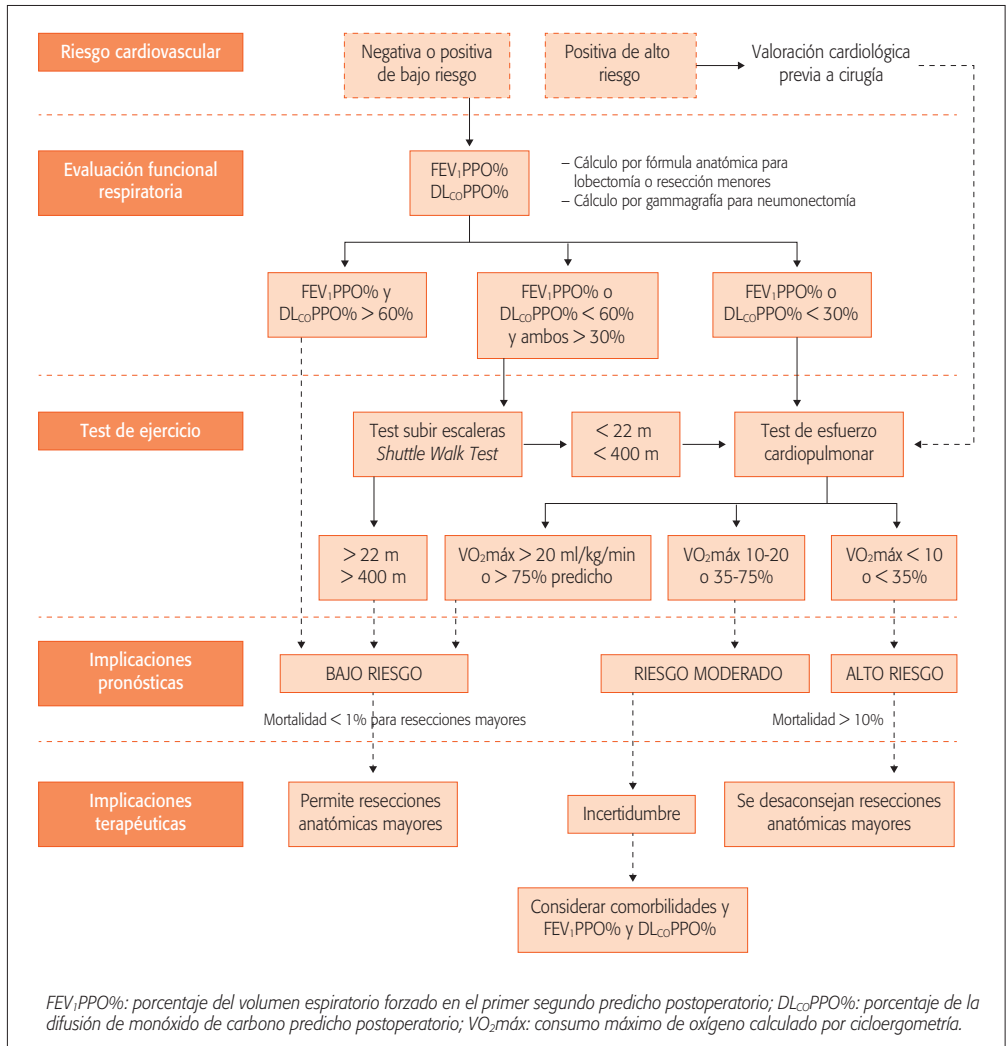


Figura 1. Categorización del riesgo de la cirugía de resección pulmonar tras la evaluación funcional. (Modificado de referencia bibliográfica 12).

el paciente en decúbito supino y por la identificación de un *shunt* derecha-izquierda por la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares⁽²⁶⁾. El *shunt* puede detectarse por técnicas ecocardiográficas o de medicina nuclear. En ecocardiografía, se caracteriza por la aparición precoz de microburbujas en aurícula izquierda pasados más de 3-6 ciclos cardiacos de la opacificación de la aurícula derecha tras la inyección venosa periférica de material de ecocontraste, generalmente suero salino agitado. En medicina nuclear, tras la inyección venosa periférica de macroagregados

de albúmina marcados con Tecnecio^{99m}, se hace un rastreo corporal con la gammacámara y se cuantifica el *shunt* según la rapidez de aparición del trazador en territorios sistémicos. Se considerará positivo si el índice del *shunt* es mayor o igual al 6%. El SHP se clasifica en tres niveles según el grado de hipoxemia detectado en las gasometrías realizadas en sedestación; leve para presiones arteriales de oxígeno (P_aO₂) mayores de 80 mmHg, moderado para valores de P_aO₂ entre 60 y 80 y grave si la P_aO₂ es menor de 60 mmHg. Anormalidades leves no lastran los resultados del TxH

pero la presencia de un SHP grave (P_aO_2 menor de 50 mmHg y *shunt* mayor del 20%) aumenta la mortalidad perioperatoria^(25,26), precisando una priorización del TxH. Estas alteraciones son reversibles tras el trasplante.

La hipertensión portopulmonar (HTPP) tiene una incidencia variable, entre 2 y 4% de los pacientes con hepatopatía crónica⁽²⁵⁻²⁸⁾, siendo obligado el cribado ecocardiográfico. Si se detectan cifras de presión sistólica en arteria pulmonar por encima de 50 mmHg es necesaria la confirmación diagnóstica por cateterismo cardiaco derecho^(25,27,28). Su diagnóstico requiere la identificación de P_mAP mayor de 25 mmHg en reposo con una presión capilar pulmonar de enclavamiento menor de 15 mmHg y un incremento de las resistencias vasculares pulmonares por encima de 240 dinas/s/cm⁵. Se clasifica como leve si la P_mAP está entre 25 y 34 mmHg, moderada entre 35 y 44 y grave si es mayor o igual a 45 mmHg^(26,27). La HTPP presenta un peor pronóstico que la hipertensión arterial pulmonar idiopática⁽²⁸⁾. Este proceso, a diferencia del SHP, no es reversible tras el TxH y, si bien la hipertensión leve no tiene influencia pronóstica, la hipertensión moderada o grave es una contraindicación absoluta salvo su control con terapia específica⁽²⁵⁾. El tratamiento farmacológico específico de la hipertensión pulmonar dependerá de la gravedad de la hipertensión pulmonar, la necesidad inmediata de inclusión del paciente en lista activa de trasplante y el perfil de seguridad de los fármacos a emplear.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sabaté S, Mazo V, Canet J. Predicting postoperative pulmonary complications: implications for outcomes and costs. *Curr Opin Anesthesiol*. 2014; 27: 201-9.
2. Canet J, Gallart LI. Predicting postoperative pulmonary complications in the general population. *Curr Opin Anesthesiol*. 2013; 26: 107-15.
3. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010; 113: 1338-50.
4. McAlister FA, Bertsch K, Man J, Bradley J, Jacka M. Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 514-7.
5. Jeong B-H, Shin B, Eom JS, et al. Development of a prediction rule for estimating postoperative pulmonary complications. *PLoS One*. 2014; 9: e113656.
6. Moonesinghe SR, Mythen MG, Das P, et al. Risk stratification tools for predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery: qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2013; 119: 959-81.
7. Mazo V, Sabaté S, Canet J, et al. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology*. 2014; 2014; 121: 219-31.
8. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 581-95.
9. Smetana GW. Evaluation of preoperative pulmonary risk. *UpToDate*. En: King TE, Aronson MD, eds. Waltham, MA: UpToDate; 2013.
10. Makhbah DN, Martino F, Ambrosino N. Peri-operative physiotherapy. *Multidiscip Respir Med*. 2013; 8: 4.
11. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 575-80.
12. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. *Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest*. 2013; 143(Suppl): e1665-1905.
13. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010; 65(suppl 3): iii1-27.
14. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009; 34: 17-41.
15. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014; 35: 2383-431.
16. Ferguson MK, Siddique J, Karrison T. Modeling major lung resection outcomes using classification trees and multiple imputation techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34: 1085-9.
17. Cerfolio RJ, Bryant AS. Different diffusing capacity of the lung for carbon monoxide as predictors of respiratory morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88: 405-10.
18. Brunelli A, Refai MA, Salati M, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29: 567-70.
19. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, et al. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med*. 2007; 101: 1790-7.
20. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves

- risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest*. 2009; 135: 1260-7.
21. González-Vilchez F, Gómez-Bueno M, Almenar L, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2013). *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67: 1039-51.
 22. Hertz MI, Aurora P, Chirstie JD, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: a quarter century of thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 937-83.
 23. Registro español de trasplante hepático (RETH) 2014. Disponible en: www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx.
 24. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Pina R, Benlloch S. Selección de candidatos para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30: 42-53.
 25. Murray KJ, Carithers Jr. RL. AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005; 41: 1-26.
 26. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé PH, et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders. *Eur Respir J*. 2004; 24: 861-80.
 27. Golbin JM, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2007; 28: 203-18.
 28. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transplant*. 2005; 11: 1107-11.

Aspectos genéticos en enfermedades respiratorias

P.J. Romero Palacios

INTRODUCCIÓN

Muchas de las enfermedades tienen una etiología directamente relacionada con alteraciones genéticas, mientras que otras cuyo origen genético no es directo, sí se ven matizadas a lo largo de su evolución por las características genéticas o genotipo del enfermo, lo cual es significativo tanto en su pronóstico y evolución como en el tratamiento (farmacogenómica)⁽¹⁾.

De modo general e intuitivo, los estudios genéticos clásicos parten de la base de que una alteración genética en uno o varios nucleótidos puede producir una alteración en el triplete que origina un cambio de aminoácido, lo cual daría como consecuencia un cambio en la proteína o una disminución de su tamaño, por interrupción de la síntesis. Estos cambios, que afectan a la estructura y función de las proteínas serían los que darían lugar a enfermedades. Esta reducción simplista es una falacia, si bien es útil para el estudio. Además de las alteraciones genéticas, influyen los procesos de transcripción (*splicing*), epigenéticos, mitocondriales, etc.^(2,3).

El estudio del ADN nos demuestra que hay casi 6.000 defectos genéticos listados en el OMIM (*Online Mendelian Inheritance of Man*), cuya herencia o bien es tipo mendeliana, o bien es mitocondrial (por lo tanto de transmisión exclusivamente materna). Algunas de las enfermedades, llamadas **monogénicas**, dependen de la alteración de un solo gen, estando entre las más frecuentes la fibrosis quística (que afecta de modo especial al pulmón), la drepanocitosis, la hemocromatosis o el retraso mental ligado al cromosoma X. En

estas patologías la herencia es autosómica (dominante, codominante o recesiva), o ligada al cromosoma X.

Sin embargo, las enfermedades con herencia **poligénica** son, con mucho, las más frecuentes, ya que las características y funciones del cuerpo humano (que conformarían el fenotipo) vienen determinados por la interacción de múltiples genes. El estudio de las mismas es especialmente complejo, ya que no solo implica reconocer y detectar las alteraciones existentes en una serie de genes, sino que además hay que valorar las alteraciones que esas alteraciones tienen en conjunto (pueden ir todas en la misma dirección y provocar graves síntomas, o puede que las alteraciones en unos genes compensen las producidas por otros)⁽⁴⁾.

Las enfermedades respiratorias constituyen un campo complejo para la genética, y ello por dos razones. *Primera*, porque la mayoría de ellas son poligénicas, con la complejidad que el estudio de las mismas tiene. *Segunda*, por los muy diferentes procesos que tienen lugar en este aparato: infecciosos, inflamatorios, irritativos, alérgicos, tumorales y otros mixtos o complejos. Por otra parte, el permanente contacto que gran parte del parénquima pulmonar tiene con los contaminantes medioambientales a través del aire inspirado, modifica continuamente la reacción de las células en un corto plazo de tiempo.

El estudio del genoma humano, imprescindible como podemos deducir, puede hacerse por medio de técnicas de secuenciación, de estudio de polimorfismos nucleotídicos simples (SNPs) o por el análisis de fragmentos repetidos en tándem (*tandem repeats*

o TRs). Hay estudios más generales que, pese a que siguen teniendo absoluta vigencia y utilidad –como ciertos bandeados cromosómicos o el estudio por medio de polimorfismos de restricción de longitud variable o polimórfica (RFLP)–, son usados cada vez menos al desarrollarse técnicas más informativas y exactas.

La secuenciación es la técnica “reina”, sin duda alguna. Estos estudios nos ofrecen información exacta del orden (o secuencia) en el que se encuentran los nucleótidos de un gen o, en general, de cualquier parte del genoma. De hecho, es importante destacar que tras el desarrollo del Proyecto Genoma Humano (que consistía en secuenciar los 6.000 millones de pares de base que conforman el genoma diploide) se ha impuesto la necesidad de estudiar los diversos genes en diferentes poblaciones para ver la variabilidad de los mismos y su relación con las diferentes patologías, con la gravedad y la evolución de las mismas.

El genoma humano se compone de 3×10^9 pares de bases organizados en 23 cromosomas en el DNA. Las células somáticas contienen 23 pares de cromosomas, cada uno de ellos proveniente de uno de los padres, 22 pares son autosómicos y uno determina el sexo. De los 6.000 millones de pares bases que contienen el DNA, solo el 5% constituyen DNA codificante y el 95% restante se encuentran en regiones de DNA no codificante.

Se han identificado unos 27.000 genes que codifican proteínas. La secuencia de DNA de los genes se estructura en exones e intrones, siendo los exones la parte que codifica la transcripción de aminoácidos y los intrones la secuencia de bases contenidas entre dos exones, que no contribuye a la codificación de proteínas.

Tras el estudio de un gen completo o de fragmentos del mismo (normalmente los *exones* o partes que transmiten la información que se transforma en ARN, y a veces también los *intrones* cercanos a los exones), podemos encontrar dos posibilidades.

Primera, que la variabilidad relacionada con patologías sea muy amplia; por ejemplo, que en un fragmento de 1.000 pares de bases (1 *kilobase*) pueda haber variaciones relacionadas con patologías en cientos de nucleótidos diferentes. En estos casos, no cabe otra alternativa que secuenciar ese fragmento de ADN en cada paciente.

Segunda, la posibilidad de que se conozca que una patología está asociada a cambios puntuales en

uno o en unos pocos nucleótidos del gen o exón, o que –al menos– un alto porcentaje de casos de enfermedad se deban o expliquen por cambios en unos pocos nucleótidos. En estas situaciones no es necesario el secuenciar todo el gen o exón, sino que podemos centrarnos en el estudio de esos lugares (*loci*, en términos latinos) que acumulan variabilidad relacionada con la enfermedad. Son cambios o polimorfismos en un solo nucleótido que, como se explica después, son capaces de inducir cambios en los aminoácidos y proteínas, explicando la enfermedad o características de la misma.

INTERPRETACIÓN Y SIGNIFICADO DE LOS CAMBIOS EN EL ADN

Desde que la secuencia completa del ADN fue determinada, han ido apareciendo millones de variaciones genéticas que a su vez están siendo evaluadas para buscar asociación con características fisiológicas o enfermedades. Este hecho está siendo posible gracias al espectacular avance de las técnicas de genotipado.

En el campo de la genética los cambios se producen a gran velocidad, y los continuos avances tecnológicos permiten actualmente secuenciar gran cantidad de genes en menos tiempo, y a un coste cada vez menor. Los secuenciadores de nueva generación (*next-generation sequencing* NGS), y los estudios comparativos realizados mediante hibridación genómica (*array comparative genomic hybridization: array CGH*), permiten estudiar alteraciones poligénicas complejas que tienen influencia en la susceptibilidad a determinadas enfermedades, o que se relacionan con su pronóstico o su respuesta al tratamiento.

Actualmente, el interés se centra en determinar las influencias gen-gen y gen-medio ambiente, aparecen como factores con un importante papel en el desarrollo o susceptibilidad a desarrollar determinadas enfermedades.

Es por ello especialmente importante el poder conocer cómo se expresan estos resultados y cuál es su significado genético y genómico, ya que cada vez más, decisiones clínicas, incluido el tratamiento, dependen de esta información procedente de los análisis genéticos.

Los aproximadamente 25.000 genes del genoma humano representan apenas un 3 por ciento del genoma total. En un gen hay segmentos conocidos como exones que proporcionan las instrucciones

| 1ª BASE | | 2ª BASE | | | | | | | | 3ª BASE |
|---------|---|---------|-----------------------|-----|----------------|-----|-----------------------|-----|------------------|------------------|
| | | U | | C | | A | | G | | |
| 1ª BASE | U | UUU | Fenilalanina (Phe) | UCU | Serina (Ser) | UAU | Tirosina (Tyr) | UGU | Cisteína (Cys) | U |
| | | UUC | | UCC | | UAC | | UGC | | C |
| | | UUA | Leucina (Leu) | UCA | | UAA | Señal parada (X) | UGA | Señal parada (X) | A |
| | | UUG | | UCG | | UAG | | UGG | | Triptófano (Trp) |
| | C | CUU | Leucina (Leu) | CCU | Prolina (Pro) | CAU | Histidina (His) | CGU | Arginina (Arg) | U |
| | | CUC | | CCC | | CAC | | CGC | | C |
| | | CUA | | CCA | | CAA | CGA | A | | |
| | | CUG | | CCG | | CAG | CGG | G | | |
| | A | AUU | Isoleucina (Ile) | ACU | Treonina (Thy) | AAU | Asparagina (Asn) | AGU | Serina (Ser) | U |
| | | AUC | | ACC | | AAC | | AGC | | C |
| | | AUA | | ACA | | AAA | AGA | A | | |
| | | AUG | Metionina (Met)/Señal | ACG | | AAG | Lisina (Lys) | AGG | Arginina (Arg) | G |
| | G | GUU | Valina (Val) | GCU | Alanina (Ala) | GAU | Ácido aspártico (Asp) | GGU | Glicina (Gly) | U |
| | | GUC | | GCC | | GAC | | GGC | | C |
| | | GUA | | GCA | | GAA | GGA | A | | |
| | | GUG | | GCG | | GAG | GGG | G | | |

Figura 1. Código genético. En el momento de la transcripción, la base timina es sustituida por uracilo que también será complementaria a la base adenina. Se suele hablar de triplete de nucleótidos cuando nos referimos a las tres bases del ADN que se transcribirán en tres bases de ARN y desde este momento hablamos de codón para referirnos a esas tres bases que codificarán un aminoácido.

genéticas que son copiadas para dirigir la síntesis de proteínas (son codificados por tanto) y otros segmentos conocidos como intrones que no son codificados. Cerca de cada gen se encuentra una secuencia reguladora que es capaz de activar o desactivar al gen.

Si un gen es activado, este producirá una proteína, previa transcripción de la información, a una molécula de ARN mensajero. La traducción de las secuencias de bases del ADN a proteína es dependiente del triplete de nucleótidos (denominado codón) en el ARNm. Cada codón codifica un aminoácido individual (Fig. 1) y, finalmente, una cadena de aminoácidos forma una proteína. Existen un total de 60 codones de ARNm para 19 aminoácidos, 3 de ellos son tripletes de parada de lectura y uno de inicio de lectura (también sirve para codificar el aminoácido metionina).

Mutaciones y polimorfismos

Es frecuente encontrar un uso sinónimo de los términos mutación y polimorfismo, ambos son cambios en la secuencia del ADN, pero el término mutación suele aludir a cambios cuyas consecuencias a menudo son patológicas o anormales (posee por tanto una connotación negativa), mientras que los polimorfismos son variaciones normales en la secuencia del ADN entre unos individuos y otros y que superan el uno

por ciento en la población, no obstante, los polimorfismos pueden afectar, tanto como las mutaciones, las características de un individuo aunque de un modo más complejo. Podemos encontrar distintos tipos de polimorfismos que van desde los polimorfismos de longitud VNTRs y STRS (*Variable Number of Tandem Repeats* y *Short Tandem Repeats respectivamente*) hasta los polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*).

Las mutaciones son cambios en la secuencia de bases del ADN que pueden ocurrir tanto en las regiones codificadas como en las no codificadas (principalmente en zonas próximas al sitio de corte y empalme que permite eliminar los intrones *-splicing-* y en zonas reguladoras que podrían afectar a la tasa de producción de proteínas). Las mutaciones pueden ser silenciosas y no tener efecto alguno en la proteína resultante o dar lugar a enormes cambios.

Los cambios en los nucleótidos se describen siempre en relación a una secuencia de referencia (*a veces denominada "wild type" o "wt"*) presente en las bases de datos (*como GenBank o Ensembl*). No obstante, algunos cambios pueden ser muy comunes (cerca al 50%) y variables entre distintas poblaciones por lo que resulta confuso establecer cuál es la secuencia de referencia.

Tipos de mutaciones

Podemos dividir las mutaciones en:

1. Mutación puntual

- Si el nuevo triplete (codón) codifica el mismo aminoácido que el original esta mutación es neutra o "silenciosa". Por ejemplo, el codón CUA que podría por una mutación convertirse en CUG, en ambos casos este codón codifica el aminoácido leucina (Leu).
- Si el nuevo triplete codifica un aminoácido diferente del original, tenemos varias posibilidades:
 - Mutaciones de sentido erróneo o alterado (mutación "missense"):
 - El nuevo aminoácido es de un tipo químico similar. Por ejemplo, el triplete GAC (codifica el aminoácido ácido aspártico) que pasa a GAA (codifica el aminoácido ácido glutámico).
 - El nuevo aminoácido es de un tipo químico muy distinto y/o afecta a un sitio especial en la proteína, llevando a cabo o inestabilidad estructural o alteración en la estructura secundaria o inactivación.
 - Mutaciones "sin sentido" (mutación "nonsense"):
 - La mutación cambia el triplete por uno de "señal de parada" de la traducción: UAG, UAA, UGA con la terminación prematura de la proteína (proteína truncada, que será más o menos grave dependiendo de la zona en la que se produzca).

2. Mutaciones de desplazamiento del marco de lectura ("frameshifts")

- Se pueden originar por pérdida o ganancia de un pequeño número de nucleótidos (que no sea 3 o múltiplo de 3), de este modo se produce un cambio total en el sentido del mensaje genético, a partir del sitio de la mutación se sintetiza una proteína distinta, inactiva y a menudo truncada.

Nomenclatura

Otra fuente de confusión es la nomenclatura con la que se designan las mutaciones y los polimorfismos. En estos últimos parece haber consenso (particularmente en los SNPs) y se suelen denominar por los números "rs" o Reference SNP, por ejemplo rs2306220 (*Genbank database SNP ID*)⁽⁵⁾.

En cuanto a las mutaciones, estas pueden aludir al ADN (se antepone el prefijo "c." si la secuencia de referencia es la parte de ADN que será codificada, "g." si la secuencia de referencia es ADN genómico) o al posible cambio producido en la proteína (estos datos son deducidos en base a lo observado en el ADN y se colocará el prefijo "p."). Si aludimos al ADN las mutaciones serán nombradas con la posición que ocupa el nucleótido seguido del nucleótido "normal" (el que posee la secuencia de referencia), a continuación el símbolo ">" (como símbolo de sustitución) y después el nucleótido mutado (ejemplo: c.957A>T, a veces incluso nos podemos encontrar en la literatura científica una barra o una flecha como símbolo de sustitución, aunque es una nomenclatura más obsoleta). También podemos encontrar una nomenclatura que alude al cambio que eventualmente se pueda producir en la proteína; en este caso se coloca el nombre del aminoácido abreviado (Tabla 1) "normal", la posición que ocupa, seguido de la abreviatura del aminoácido al que siguiendo el código genético (Fig. 1) correspondería por la mutación observada, por ejemplo p.Glu6Val indicaría que en el codón 6 se ha sustituido el ácido glutámico (Glu) por una valina (Val). Para los casos en los que el codón sea una señal de parada de lectura se representaría por una "X", por ejemplo p.G542X.

En ocasiones, los cambios son observados en heterocigosis (se observa una mezcla de 2 nucleótidos) utilizando la nomenclatura que alude a las diferentes mezclas de nucleótidos (Tabla 2).

Para describir las variantes intrónicas se utiliza una nomenclatura que alude a la posición que ocupe el cambio con respecto al comienzo o final del intrón (tomando como referencia el nucleótido final o inicial del exón más próximo al cambio). Por ejemplo, c.256+1G>T es un cambio en el comienzo 5' de un intrón, mientras que c.257-1G>T es un cambio en el final 3' de un intrón. En la figura 2 se observa la secuencia de nucleótidos y su posterior traducción a aminoácidos y distintos ejemplos con los efectos sobre determinados cambios en los nucleótidos de un exón. En la figura 4 se observa una secuencia de referencia con las regiones no traducidas (5'UTR y 3'UTR), los intrones y los exones, y donde se exponen distintos ejemplos con variaciones.

Como consideración, hay que valorar que en la actualidad hay un conocimiento mucho más exacto de

TABLA 1. Correspondencias entre los aminoácidos y sus códigos.

| Aminoácido | Código (3 letras) | Código (1 letra) |
|-----------------|-------------------|------------------|
| Alanina | Ala | A |
| Arginina | Arg | R |
| Asparagina | Asn | N |
| Ácido aspártico | Asp | D |
| Cisteína | Cys | C |
| Glutamina | Gln | Q |
| Ácido glutámico | Glu | E |
| Glicina | Gly | G |
| Histidina | His | H |
| Isoleucina | Ile | I |
| Leucina | Leu | L |
| Lisina | Lys | K |
| Metionina | Met | M |
| Fenilalanina | Phe | F |
| Prolina | Pro | P |
| Serina | Ser | S |
| Treonina | Thr | T |
| Triptófano | Trp | W |
| Tirosina | Tyr | Y |
| Valina | Val | V |

Es recomendable llamar a los aminoácidos por su abreviatura de tres letras puesto que si no podría dar lugar a alguna confusión, por ejemplo, con la mutación A60G alguien podría interpretar que en el nucleótido 60 ha habido un cambio de A por G cuando en realidad se trata de un cambio de aminoácido en el codón 60 de una alanina (Ala o A) por una glicina (Gly o G).

la estructura de muchos genes (es posible que hoy se consideren un número distinto de exones en un gen del considerado originalmente). Algunas mutaciones por "tradición" pueden seguir expresándose del modo en que se expresaron en un momento determinado o bien han podido cambiar su nomenclatura adecuándola al conocimiento actual y esto puede originar confusiones al referirse a una misma mutación con distintos nombres.

Las distintas nomenclaturas utilizadas, el conocimiento más profundo de los genes, etc., hacen complicada en ocasiones la búsqueda de información y la

TABLA 2. Correspondencias entre los nucleótidos (bases nitrogenadas) y su relación cuando hay mezcla o heterocigosis.

| | Código IUB |
|-------------|----------------|
| | Y = T, C |
| | K = G, T |
| | M = A, C |
| | S = G, C |
| A: adenina | W = A, T |
| C: citosina | B = C, G, T |
| G: guanina | D = A, G, T |
| T: timina | H = A, C, T |
| | V = A, C, G |
| | N = A, C, G, T |
| | R = G, A |

interpretación, es por ello por lo que se están haciendo esfuerzos para llevar a cabo una nomenclatura recomendada única tanto para los genes (HUGO: Human Genome Organization)⁽⁶⁾ como para las descripciones de las variaciones de secuencia (HGVS: Human Genome Variation Society)^(7,8).

Ejemplos de cambios en exón

- **AAG:** Triplete AAG (número 8) que codifica para el aminoácido Lisina (abreviadamente Lys o K). Si hay un cambio G por A, el nuevo triplete pasaría a ser AAA que igualmente codificaría para lisina. Este cambio sería "silencioso". La nomenclatura para denominar este cambio sería c.24G>A.
- **GTT:** Triplete GTT (número 11) que codifica para el aminoácido valina (abreviadamente Val o V). Si hay un cambio G por A, el nuevo triplete pasaría a ser ATT que codificaría isoleucina (Ile o I). Este cambio sería de sentido erróneo o alterado (*missense*). La nomenclatura para denominar este cambio sería c.31G>A (junto con el cambio de aminoácido que sería p.Val11Ile).
- **AAA:** Triplete AAA (número 14) que codifica para el aminoácido lisina (abreviadamente Lys o K). Si hay un cambio A por T (en la primera base), el nuevo triplete pasaría a ser TAA, que supondría una señal de parada y la proteína codificada estaría truncada (más corta y en ocasiones no funcional). Este cambio sería una mutación "sin



Figura 2. Secuencia de nucleótidos y su correspondiente traducción en aminoácidos que componen un exón.



Figura 3. Desplazamiento del marco de lectura "frameshifts" por delección de la base T en 4 triplete.

sentido" (mutación *nonsense*). La nomenclatura para denominar este cambio sería p.Lys14X (la "X" indica señal de parada en la codificación).

- TCG: Triplete CTA (número 4) que codifica para el aminoácido serina (abreviadamente Ser o S). Si hay una delección de la T, la C pasaría a ser la primera base del nuevo triplete, la G la segunda base y la tercera sería el primer nucleótido (C) del triplete siguiente (número 5), siendo por tanto CGC y codificando un aminoácido distinto (arginina o R). El siguiente triplete sería CTC (leucina o L) y el siguiente TAG que supondría una señal de parada (Fig. 3) y la proteína codificada estaría truncada (más corta y en ocasiones no funcional sin mencionar los aminoácidos distintos que contendría). Estas inserciones o delecciones (*indels*) provocan un desplazamiento del marco de lectura (*frameshifts*). La nomenclatura para denominar este cambio sería c.10delT ("del" indica delección del nucleótido o nucleótidos cuya posición es indicada por el número que lo precede. Si hubiese dos delecciones seguidas, sería descrito como en este ejemplo: c.10_11del o c.10_11delTC. Las inserciones de nucleótidos serían descritas como por ejemplo: c.10_11insA).

Ejemplos de cambios en exones, intrones y regiones UTR (ejemplos a, b, c, d, e)

- c.-14G>C indica una sustitución de G a C en el nucleótido 14 de la región 5'UTR contado desde el codón de iniciación de la traducción.
- c.24G>A indica una sustitución de G a A en el nucleótido 24 de un exón (exón 1).
- c.48+20G>T indica una sustitución de G a T en el nucleótido 20 de un intrón (intrón 1) contado a partir del 48 (último nucleótido del exón 1). Esta nomenclatura se usa hasta mitad del intrón ya que una vez pasada esta zona se cambiará a la nomenclatura (d).
- c.49-5A>C indica una sustitución de A a C en el nucleótido 5 de un intrón (intrón 1) contado hacia la izquierda (dirección 3' a 5') del 48 (último nucleótido del exón 1).
- c.*46T>A indica una sustitución de T a A en el nucleótido 46 de la región 3'UTR contado desde el final del codón de terminación de la traducción.

El desarrollo de secuenciadores más potentes, el abaratamiento de los costes y el empleo de ordenadores con gran capacidad de procesamiento de información, están permitiendo realizar estudios de asociación en el genoma completo (*Genome Wide*

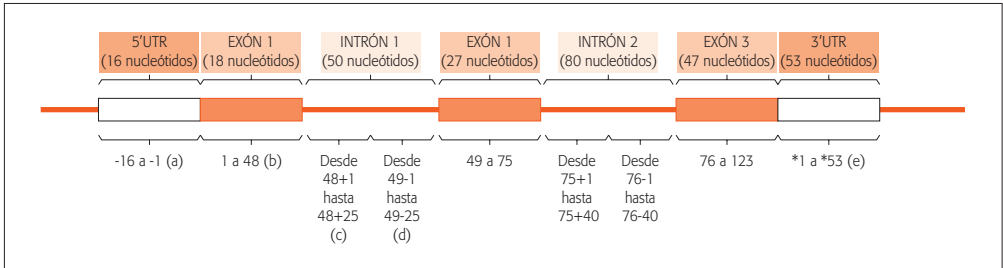


Figura 4. Estructura de una secuencia de referencia con las regiones 5'UTR y 3'UTR (*UnsTranslated Region* o regiones no traducidas), los exones y los intrones.

Association Studies –GWAS–), en los que se compara la dotación genética de un amplio grupo de individuos afectados con la de la población general.

Mediante este método se han detectado asociaciones entre el cromosoma 17q21 ORMDL3 y el inicio precoz del asma⁽⁹⁾, así como una relación entre el gen que codifica la expresión de las quitinasas y la hiperreactividad bronquial⁽¹⁰⁾. En niños americanos de ascendencia europea se ha detectado en el cromosoma 1q313 un gen (DENND1B) que codifica la expresión de una proteína que interactúa con TNF α y se expresa en las células dendríticas y NK, y que tiene relación con la susceptibilidad al asma.

Del mismo modo, otros estudios han determinado la existencia de asociaciones entre asma y otros genes que codifican la expresión de distintas interleuquinas (IL1R/IL18R1; ILR6; IL33; IL2RB). Por otra parte, también se han encontrado evidencias de la asociación entre algunos SNPs (GLCCI1) y la respuesta a glucocorticoides inhalados⁽¹¹⁾.

En modelos animales, se puede manipular la expresión de determinados fenotipos, para estudiar la reactividad de la vía aérea frente a estímulos como la metacolina. Mediante este sistema se han identificado varias regiones del genoma relacionadas con la hiperreactividad de la vía respiratoria⁽¹²⁾.

Por otra parte, no se ha desarrollado aquí la relación que se encuentra entre algunos de los genes comentados más arriba y algunos aspectos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades respiratorias. Ante este cúmulo de datos, muchas veces sorprendentes y en ocasiones discordantes, cabe preguntarse si es correcto el enfoque que estamos haciendo para el estudio de los determinantes genéticos de la enfermedad.

Tal vez sería más correcto enunciar que no existe una "Genética del Asma" como tal, como no existe una genética de la EPOC⁽¹³⁾ ni de otras enfermedades entendidas como entidades nosológicas concretas.

Existen alteraciones genéticas y epigenéticas que condicionan en mayor o menor medida los procesos inflamatorios, los mecanismos de reparación celular y otros procesos de regulación biológica, que cuando confluyen dan lugar a fenotipos más o menos complejos que caracterizamos como entidades nosológicas o enfermedades.

Es posible que haya que ir cambiando conceptos profundamente arraigados en la literatura médica. A la luz de los conocimientos actuales, se puede entender que el tratar de encajar los datos de los estudios genéticos en el marco de las entidades nosológicas clásicamente definidas como enfermedades, esté introduciendo un factor de confusión añadido a la ya de por sí compleja tarea de entender la herencia genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antonarakis SE. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. Nomenclature Working Group. Hum Mutat. 1998; 11: 1-3.
2. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. Hum Mutat. 2000; 15: 7-12.
3. Ogino S, Gulley ML, den Dunnen JT, Wilson RB; The Association for Molecular Pathology Training and Education Committee. Standard mutation nomenclature in molecular diagnostics: practical and educational challenges. J Mol Diagn. 2007; 9: 1-6.
4. GenBank Database. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
5. Nomenclature for the description of sequence variations. Disponible en: <http://www.hgvs.org/mutnomen/>

6. HUGO Gene Nomenclature Committee. Disponible en: <http://www.genenames.org/>
7. Human Gene Mutation Database. Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
8. Ensembl. Disponible en: <http://www.ensembl.org/index.html>
9. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007; 448: 470.
10. Ober C, Tan Z, Sun Y, et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1682.
11. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1173.
12. Leaves NI, Bhattacharyya S, Wiltshire S, Cookson WO. A detailed genetic map of the chromosome 7 bronchial hyper-responsiveness locus. *Eur J Hum Genet*. 2002; 10: 177.
13. Bossé, Y. Updates on the COPD gene list. *Int J COPD*. 2012; 2: 607-31.



Síndromes

Valoración del paciente con insuficiencia respiratoria

C. Maza Ortega, J.M. Morales Morales, G. Tirado Conde

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia respiratoria se define como la incapacidad del aparato respiratorio para mantener unos niveles arteriales de O_2 y CO_2 adecuados para abastecer las demandas del metabolismo celular.

Convencionalmente se acepta 60 mmHg como límite inferior para la PaO_2 y 45 mmHg como límite superior para la $PaCO_2$. Se debe tener presente que con esta definición estamos valorando solo la respiración externa o función pulmonar y que no podemos inferir de ella el estado de la respiración tisular. En el caso del O_2 sabemos que el aporte global de este gas a los tejidos depende no solo de la PaO_2 , sino también del gasto cardíaco y de la cantidad y calidad de la Hb. Por estas razones, un descenso de la PaO_2 puede, dentro de ciertos límites, ser compensado por poliglobulia o por una mayor actividad cardíaca, mientras que también es posible tener una hipoxia tisular grave con una PaO_2 normal en casos de *shock*, intoxicación por CO o por cianuro.

La elección de 60 mmHg como umbral para la PaO_2 independientemente del nivel normal para la edad del sujeto, se basa en la forma de la curva de disociación de la hemoglobina, que determina que sobre esta presión el contenido de O_2 se mantiene relativamente estable y alto. En cambio, por debajo de este límite, la saturación de O_2 cae acentuadamente, por lo que una pequeña reducción adicional puede producir una gran caída de saturación, con riesgo de mayor hipoxia celular.

Es necesario destacar que la normalidad de los gases arteriales no significa necesariamente normalidad de la función pulmonar. Pacientes con trastornos importantes de su función ventilatoria pueden tener gases arteriales normales o con alteraciones que no sobrepasan los límites convencionales de la definición. Esto se debe a la eficacia de los mecanismos compensatorios intrapulmonares, que tienden a mantener un equilibrio entre ventilación y perfusión pese a alteraciones importantes de estos factores. Estos enfermos pueden tener una disminución significativa de su reserva funcional, con limitación de su capacidad física, y pueden presentar episodios de insuficiencia respiratoria durante el ejercicio, durante el sueño o por infecciones respiratorias. El término más utilizado para describir esta condición es el de limitación ventilatoria, ya sea obstructiva o restrictiva.

CLASIFICACIÓN

La insuficiencia respiratoria se define como la presencia de cualquiera de estas alteraciones en la gasometría arterial basal:

- IR hipoxémica, parcial o tipo I: PO_2 arterial < 60 mmHg.
- IR hipercápnica, global o tipo II: PCO_2 arterial > 45 mmHg.

Según el tiempo de instauración, se clasifica en:

- IR aguda: el inicio es brusco, en minutos, horas o días.
- IR crónica: comienza de forma más lenta, apañando los mecanismos compensatorios sobre

todo renales, para reinstaurar el equilibrio ácido-base.

- IR crónica agudizada: cuando se descompensa una insuficiencia respiratoria crónica por una causa que la descompensa.

FISIOPATOLOGÍA

Desequilibrio en la relación ventilación perfusión (V/Q)

Es la causa más importante de hipoxemia. Incluye todas las afecciones pulmonares. Se caracteriza por un gradiente A-a PO₂ elevado. La concordancia perfecta entre la ventilación y la perfusión representa un V/Q igual a 1, aunque de forma patológica puede oscilar entre 0 e infinito.

1. Relación V/Q mayor a 1

Representa un exceso de ventilación respecto al flujo sanguíneo capilar pulmonar. Este exceso de ventilación se denomina ventilación del espacio muerto (VD), que puede ser de dos tipos: anatómico (el aire de las vías aéreas de conducción no entra en contacto con el lecho capilar) y fisiológico (ventilación de unidades alveolares inadecuadamente perfundidas). Normalmente la ventilación del espacio muerto constituye 20-30% de la ventilación total (es decir, Vd/Vt 0,2-0,3).

Gasométricamente, el aumento de Vd/Vt > 0,3 produce hipoxemia; cuando Vd/Vt > 0,5, aparece hipercapnia. Fisiopatológicamente, el aumento de Vd/Vt se produce por:

- Destrucción de la superficie alveolocapilar: enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial.
- Reducción del flujo sanguíneo pulmonar: insuficiencia cardíaca de bajo gasto, embolismo pulmonar.
- Hiperdistensión alveolar: ventilación con presión positiva.

2. Relación V/Q menor a 1

Representa un flujo sanguíneo capilar pulmonar excesivo en relación a la ventilación. Este flujo sanguíneo excesivo se denomina cortocircuito (o *shunt*) que puede ser de dos tipos:

- Cortocircuito verdadero (V/Q = 0, en la que no hay intercambio entre la sangre capilar y el aire alveolar): cortocircuitos intracardiacos, malformaciones arteriovenosas pulmonares y síndrome hepatopulmonar.

- Cortocircuito fisiológico o con componente venoso: (0 < V/Q < 1, en la que el flujo capilar no se equilibra completamente con el aire alveolar por la presencia de alveolos mal ventilados pero bien perfundidos: atelectasia, neumonía, SDRA.

Normalmente, el cortocircuito intrapulmonar (Qs) representa menos del 10% del gasto cardíaco total (Qt).

Gasométricamente, el aumento de Qs/Qt > 0,1-0,2 produce hipoxemia; cuando Qs/Qt > 0,5 aparece hipercapnia. Es frecuente que un cociente 0,1 < Qs/Qt < 0,5 produzca hipercapnia debido a la hiperventilación desencadenada por la hipoxemia o por la patología de base.

Fisiopatológicamente, el aumento de Qs/Qt se produce por:

- Obstrucción de vía aérea pequeña: asma bronquial, aspiración de contenido gástrico, infiltración de pared bronquial.
- Ocupación alveolar por líquido: edema pulmonar, neumonía, SDRA.
- Colapso alveolar: atelectasia, contusión pulmonar.
- Flujo sanguíneo pulmonar excesivo: comunicación interauricular, comunicación interventricular, ductus arterioso permeable.

Hipoventilación

La ventilación alveolar permite mantener niveles de PaO₂ y PaCO₂ adecuados en sangre arterial eliminando el CO₂ producido por el metabolismo celular y reponiendo el O₂ necesario para dicho metabolismo. Cuando existe una disminución de la misma, se producen las siguientes consecuencias:

- Aumento de PaCO₂, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$PaCO_2 = \frac{VCO_2 \times 0,865}{VA}$$

donde: PaCO₂ es la presión alveolar de CO₂, VCO₂ es la producción de CO₂ en ml/min, 0,865 es una constante que representa un factor de corrección y VA es la ventilación alveolar.

- Aumento, por tanto, de la PaCO₂ en sangre arterial.
- Disminución de la presión alveolar de O₂ (PAO₂) debido a la menor cantidad de aire inspirado y al aumento de CO₂ que ocupa mayor volumen alveolar.
- Disminución de la presión arterial de O₂ (PaO₂). Como esta disminución es debida a la menor can-

TABLA 1. Causas de hipoventilación.

| | |
|---|--|
| Debilidad de la musculatura respiratoria | <ul style="list-style-type: none"> • Hipofosfatemia • Miopatía del paciente crítico • Déficit de magnesio • Miastenia grave • Hipotiroidismo severo • Distrofia muscular • Polimiositis |
| Depresión respiratoria del tronco encefálico | <ul style="list-style-type: none"> • De causa farmacológica (opiáceos, benzodiazepinas) • Síndrome de hipoventilación-obesidad • Ictus • Lesiones estructurales del SNC |
| Neuropatía periférica | <ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatía del paciente crítico • Síndrome de Guillain-Barré • Esclerosis lateral amiotrófica • Lesión de médula cervical alta • Parálisis de nervio frénico • Bloqueo de aminoglucósidos |
| Escasa elasticidad de la pared torácica | <ul style="list-style-type: none"> • Tórax inestable (fractura costal traumática) • Cifoescoliosis severa |

tividad de O_2 en alveolo, la diferencia alveolo-arterial no se modifica.

La hipoventilación se produce por:

- Debilidad de la musculatura respiratoria.
 - Se determina midiendo la presión inspiratoria máxima (PI máx).
 - $PI\ máx < -25\text{ cmH}_2O$ indica insuficiencia neuromuscular respiratoria.
 - Se asocia a: sepsis, ventilación mecánica prolongada, parálisis neuromuscular prolongada y corticoterapia sistémica prolongada.
- Depresión respiratoria del tronco encefálico (hipoventilación central).
- Neuropatía periférica ($PI\ máx < -25\text{ cmH}_2O$).
- Escasa elasticidad de la pared torácica.

Alteraciones de la difusión

Tiene menos relevancia en la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria, debido a la reserva pulmonar. Se debe a la inflamación o a la fibrosis alveolar y/o intersticial, caracterizada fundamentalmente por hipoxemia inducida o exacerbada por el ejercicio físico, al reducirse el tiempo de tránsito del hematíe por el capilar pulmonar.

Incluso en estas enfermedades intersticiales, las alteraciones se producen fundamentalmente por alteraciones V/Q o efecto *shunt*. No se altera la $PaCO_2$ debido a la mayor difusión de este gas (20 veces mayor que el O_2) a través de la membrana

alveolo-capilar. Incluso es típico que se acompañe de hipocapnia debido a la hiperventilación compensadora.

Las patologías con alteración de la difusión cursan con normocapnia, hipoxemia en ejercicio y gradiente alveolo-arterial (A-a O_2) aumentado.

Reducción de la fracción inspirada de oxígeno

La presión barométrica a nivel del mar es 760 mmHg y la de O_2 es 160 mmHg (21%). Conforme se asciende, esta presión parcial de O_2 baja, disminuyendo por tanto la presión alveolar de O_2 (PAO_2) y produciendo hipoxemia. Para compensar, se produce un estímulo de los receptores carotídeos, produciendo hiperventilación, que aumenta la presión arterial de O_2 (PaO_2) y disminuye la de CO_2 ($PaCO_2$). El gradiente alveolo arterial de O_2 es normal.

La hipoxia producida por bajas concentraciones de oxígeno es rara, producida además de por la disminución de la presión parcial de O_2 en relación con la altura, por aumento de la concentración de otro gas (minas con bolsas de CO_2 , metano), consumo de O_2 (incendio). En los vuelos comerciales se asciende a una altura aproximada de 3.000 metros y, a pesar de estar la cabina presurizada, se consigue una presión parcial de O_2 de solo 100 mmHg (15%). Esta presión suele ser bien tolerada en sujetos sanos, pero no en aquellos con patología respiratoria de base.

TABLA 2. Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria.

| Mecanismo | PaO ₂ | PaCO ₂ | A-a O ₂ | Respuesta a O ₂ |
|-------------------------------|------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
| Alteración V/Q | Baja | Baja, normal o alta | Alta | Sí |
| Shunt (V/Q < 1) | Baja | Baja | Alta | No o escasa |
| Hipoventilación | Baja | Alta | Normal | Sí |
| Difusión | Baja | Baja | Alta | Sí |
| Reducción de PAO ₂ | Baja | Baja | Normal | Sí |

CLÍNICA

La clínica va a depender mucho de la rapidez de instauración de la insuficiencia respiratoria. Esta clínica es muy variada, predominando los síntomas de la enfermedad causal. Los de la hipoxemia y la hipercapnia son muy inespecíficos. Si la hipoxemia es muy leve, como único síntoma habrá solo hiperventilación, produciendo si es más acusada síntomas como cefalea, cianosis, desorientación, incoordinación motora, irritabilidad, bradipsiquia, somnolencia, estupor, coma, taquicardia, hipertensión arterial. Si la hipoxemia se mantiene en el tiempo, se puede producir hipertensión pulmonar con cor pulmonale, deterioro de la función cardíaca y renal con retención de sodio.

La hipercapnia produce síntomas como cefalea, temblor distal, abotargamiento y somnolencia, pudiendo llegar en casos graves al coma hipercápnico.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia respiratoria son muy variadas. Para el diagnóstico es necesaria la realización de una gasometría arterial, que nos aportará información acerca del tipo y la gravedad de la insuficiencia respiratoria. La pulsioximetría mide, de forma rápida y no invasiva, la saturación de O₂, pero no nos informa acerca de los valores de CO₂ ni del equilibrio ácido-base.

Siempre se debe realizar una anamnesis para establecer los antecedentes del paciente y las posibles causas que hayan podido desencadenar el fallo respiratorio, acompañada de una exploración física con especial atención a los signos de gravedad e inestabilidad que requieran una actuación urgente.

Las pruebas complementarias que deben realizarse a un paciente con insuficiencia respiratoria son:

- **Gasometría arterial:** siempre que se pueda se debe hacer en condiciones basales, aportando la FiO₂ en caso de que necesite un aporte de oxí-

geno. Nos indica los niveles de O₂ y CO₂, pudiendo distinguir el tipo de insuficiencia respiratoria, si esta es aguda o crónica y los datos del equilibrio ácido base. Podemos calcular el gradiente alveolo-arterial de O₂ para establecer la causa de la misma.

Como método no invasivo se puede usar la pulsioximetría, con las limitaciones antes referidas, aunque es un método muy útil para la monitorización de la evolución. Hay que tener en cuenta que es muy poco fiable en casos de hipoperfusión, anemia, intoxicaciones por meta o carboxihemoglobina y con saturaciones por debajo del 70%.

- **Radiografía de tórax:** para establecer si es posible según el patrón radiológico la enfermedad de base si existe (EPOC, fibrosis pulmonar idiopática...) y la causa que ha desencadenado la insuficiencia respiratoria (neumotórax, neumonía...).
- **Electrocardiograma:** puede orientar sobre la etiología y sobre las posibles complicaciones de una insuficiencia respiratoria crónica. En caso de una insuficiencia respiratoria crónica con cor pulmonale pueden aparecer datos de hipertrofia y sobrecarga de cavidades derechas.
- **Análítica:** los parámetros del hemograma y la bioquímica son útiles para valorar causas desencadenantes o asociadas que estén implicadas, como leucocitosis, poliglobulia...
- **Otras:** para establecer el diagnóstico, como puede ser ecocardiograma, TAC de tórax, pruebas funcionales..., se solicitarán en función de la sospecha clínica.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es mantener la adecuada oxigenación y ventilación del paciente, tratar la causa desencadenante, la enfermedad de base y prevenir las posibles complicaciones.

TABLA 3. Signos y síntomas de la insuficiencia respiratoria.

| Por hipoxemia | Por hipercapnia |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Disnea • Taquipnea • Incoordinación toracoabdominal • Incoordinación motora • Confusión • Alteraciones de la conducta • Convulsiones • Taquicardia • HTA • Arritmia • Pulso paradójico • En fases avanzadas: hipotensión, bradicardia | <ul style="list-style-type: none"> • Neurológicos • Somnolencia • Temblor distal • Cefalea • Convulsión • Coma • Taquicardia • HTA • Vasodilatación periférica • Diaforesis |

Tratamiento general de la insuficiencia respiratoria

- Asegurar la permeabilidad de la vía aérea.
- Acceso endovenoso.
- Control de las constantes vitales y la saturación de oxígeno.
- Asegurar una adecuada hidratación y nutrición del paciente.
- Evitar medicación depresora del sistema nervioso central.
- Asegurar un buen transporte de oxígeno intentando disminuir las demandas de este y la producción de CO₂: corrección de anemia, control del gasto cardiaco y la tensión arterial, tratamiento de la fiebre cuando esté presente.
- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica.
- Protección gástrica.

Tratamiento de la enfermedad de base

Una vez establecido el diagnóstico, se establecerá el tratamiento específico de la misma, así como de los factores desencadenantes (abandono del hábito tabáquico, correcto tratamiento broncodilatador...).

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria

1. Corregir la hipoxemia

Se debe aportar la cantidad de oxígeno necesaria para una correcta oxigenación tisular.

Tras la gasometría arterial, se debe aportar oxígeno preferiblemente a través de mascarilla Venturi porque podemos saber con exactitud la FiO₂ (máximo 50%).

En pacientes con hipercapnia se debe mantener una saturación cercana al 90% con el mínimo aporte de oxígeno suplementario.

Ventilación mecánica no invasiva. En los últimos años se ha ampliado enormemente el uso de la VMNI, existiendo multitud de estudios científicos que la avalan, pudiendo ser útil en casi cualquier cuadro de insuficiencia respiratoria, mejorando la hipoxemia, la hipercapnia y la fatiga muscular. Aporta grandes ventajas respecto a la ventilación invasiva, tales como preservar la tos, la deglución, la fonación y evita las complicaciones derivadas de la invasión de la vía aérea. Este apartado será ampliado en otro capítulo del libro.

Ventilación mecánica invasiva. Cuando las medidas anteriores fallan, está indicado el uso de la ventilación mecánica (VM) a través de tubo endotraqueal. Indicada en pacientes con fallo respiratorio potencialmente reversible, y centrada en la identificación y manejo de los problemas fisiopatológicos que han desencadenado la insuficiencia respiratoria. Proporciona el tiempo necesario para que otras medidas terapéuticas o la evolución de la enfermedad permitan la recuperación de la función respiratoria. No está exenta de complicaciones, por lo que se debe restringir su aplicación a casos estrictamente necesarios.

2. Mejorar la hipercapnia

En los casos de insuficiencia respiratoria hiper-cápnica el objetivo es reducir los niveles de PaCO₂ mediante un aumento de la ventilación efectiva, que podemos hacer de dos formas:

- Fisioterapia respiratoria en casos leves.
- Ventilación mecánica en los casos graves.

CONCLUSIONES

- La insuficiencia respiratoria supone el fracaso de una o ambas funciones del intercambio gaseoso: fallo de la bomba ventilatoria (eliminación de CO₂) o fallo pulmonar (oxigenación de la sangre venosa mixta).
- Su diagnóstico se realiza mediante gasometría arterial.
- La presentación clínica puede ser muy diferente, dependiendo de que el fallo sea agudo, crónico o crónico-agudizado.
- El manejo de la insuficiencia respiratoria es complejo y necesita de experiencia y recursos.
- La responsabilidad del clínico es su detección, diagnóstico y adecuado tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Antonelli M, Azoulay E, Bonten M, et al. Year in review in Intensive Care Medicine, 2008: II. Experimental, acute respiratory failure and ARDS, mechanical ventilation and endotracheal intubation. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 215-31
- Arnedillo Muñoz A, García Polo C, López-Campos Bodineau JC. Insuficiencia respiratoria aguda. En: *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología*. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2005. p. 211-6.
- Duarte A, Bidani A. Evaluating hypoxemia in the critical ill. *J Crit Illness.* 2005; 20: 91-3.
- Fraser RS, Paré PD. *Diagnóstico de las enfermedades de tórax*. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2002.
- Gray BA, Blalock JM, Duarte A, Bidani A. Interpretation of the alveolar-arterial oxygen difference in patients with hypercapnia. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 4-8.
- Vítacca M, Bianchi L, Barbano L, Ziliani M, Ambrosino N. Effects of acute on chronic respiratory failure on hypercapnia and 3-month survival. *Chest.* 2005; 128: 1209-15.
- Rey L, Hernández G, Díaz T. Insuficiencia respiratoria aguda. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. 5ª ed. Madrid: Merk Sharp & Dome; 2003. p. 291-302.
- Fishman's. *Pulmonary Diseases and Disorder*. 3rd edition. New York: McGraw-Hill; 1998.
- Murria JF, Nadel JA. *Textbook of respiratory Medicine*. 4th ed. New York: Saunders Company; 2005.
- Muñoz Bono J, Curiel Balseira E, Galeas López JL. Indicaciones en ventilación mecánica no invasiva. ¿Evidencias en la bibliografía médica? *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 116-20.

Estudio del nódulo pulmonar solitario

A. Conde Valero, E. Navascúes Martínez

INTRODUCCIÓN

Es frecuente, en la práctica clínica, encontrar de forma casual un nódulo pulmonar solitario (NPS) al realizar una Rx de tórax o una TAC. El descubrimiento de un NPS siempre conlleva la posibilidad de que se trate de una lesión maligna, lo que exige realizar un estudio cuidadoso, empleando las técnicas con mejor balance riesgo-beneficio para llegar a un diagnóstico definitivo, sin demorar una actuación terapéutica en el caso de los malignos, evitando técnicas agresivas en los que sean benignos, así como innecesarios controles evolutivos que produzcan una irradiación del paciente⁽¹⁾.

La prevalencia y las características de un NPS difieren entre los distintos estudios. Los principales factores que influyen en dicha variabilidad son el empleo de diferentes técnicas radiológicas, las variaciones inter-observador entre quienes interpretan las imágenes, el porcentaje de pacientes fumadores, exfumadores y no fumadores, la localización geográfica en la que se efectúan y el hecho de que se trate de estudios de *screening* en población con alto riesgo de malignidad o en población general⁽²⁾.

Se estima que en las radiografías de tórax realizadas por cualquier motivo aparece un NPS en un 0,09% a 0,2%, siendo esta incidencia muy superior en la TAC, donde se encuentran hasta en el 51% de los pacientes fumadores de más de 50 años de edad⁽³⁾.

No hay una pauta de actuación aceptada unánimemente tras su detección. En su evaluación son

elementos clave la estimación de la probabilidad de malignidad, accesibilidad y experiencia con las distintas pruebas diagnósticas, y preferencias del paciente⁽⁴⁾.

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Es una lesión única, menor de 3 cm, redondeada, rodeada de pulmón aireado, sin adenopatías, atelectasia, neumonía o derrame pleural^(5,6).

La TAC detecta nódulos milimétricos (menores o iguales de 8 mm, de diámetro)^(4,7,8) y nódulos subsólidos (NSS)^(7,9) que se manejan de forma diferente^(9,10). Los NSS incluyen tanto los nódulos en vidrio deslustrado como los nódulos parcialmente sólidos que combinan un componente en vidrio deslustrado y otro sólido^(7,9,10).

La etiología del NPS es diversa, comprendiendo tumores, infecciones, procesos inflamatorios, alteraciones vasculares y defectos congénitos (Tabla 1)⁽¹¹⁾. De todas estas, las causas más frecuentes son granulomas, hamartomas y cáncer de pulmón.

La mayor parte de los nódulos malignos son cánceres de pulmón, siendo los más frecuentes adenocarcinomas y carcinomas de células grandes^(7,12).

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

El primer paso en el estudio de un NPS es realizar una detenida historia clínica, haciendo especial hincapié en aquellos factores que pueden contribuir a la malignidad de un nódulo. El factor de riesgo más común para malignidad es el consumo actual o antiguo

TABLA 1. Etiología del NPS.

| Neoplasias | |
|---------------------------|---|
| Malignas: | <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma primario de pulmón • Linfoma pulmonar • Tumor carcinoide • Metástasis solitaria |
| Benignas: | <ul style="list-style-type: none"> • Hamartoma • Condroma • Fibroma • Tumor neuronal • Hemangioma |
| Inflamatorios | |
| Infecciosos: | <ul style="list-style-type: none"> • Granulomas: tuberculosis, hongos • Nocardia • Neumonía redonda • Abscesos • Émbolos sépticos |
| No infecciosos: | <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis • Artritis reumatoide • Neumonía lipoidea • Amiloidosis • Granulomatosis de Wegener |
| Vasculares | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Malformación arteriovenosa • Infarto pulmonar • Hematoma |
| Malformaciones congénitas | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Quiste broncogénico • Atresia bronquial con impactación mucoide • Secuestro pulmonar |
| Otras | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Nódulo en la piel • Fractura de costilla • Engrosamiento pleural |

Modificado de Winer-Muram⁽¹¹⁾.

de cigarrillos, siendo proporcional al número de paquetes año de tabaquismo. Otros factores extrínsecos a tener en cuenta son contacto con asbesto (incrementa el riesgo en 7-10 veces y tiene un factor sinérgico con el consumo de tabaco), la exposición a radiaciones y a otras sustancias como sílice, arsénico, cadmio y cromo, y la polución ambiental. Determinados factores intrínsecos aumentan el riesgo de que se trate de una lesión neoplásica; los más importantes son la edad (es poco frecuente que un NPS sea un cáncer en una

persona menor de 35 años), el antecedente de EPOC, el padecimiento de fibrosis intersticial, la existencia anterior o pasada de un tumor en otra localización, especialmente en cabeza y cuello⁽¹³⁾.

Los datos clínicos y radiográficos (Rx tórax/TAC torácica) pueden permitir determinar la probabilidad de que la lesión sea maligna antes de realizar otros estudios (probabilidad pretest de malignidad). La estimación de la misma condicionará la secuencia diagnóstica y modificará la interpretación de las pruebas realizadas.

Aunque en la práctica clínica la estimación de malignidad pretest se realiza de forma intuitiva, hay modelos validados que utilizan análisis de regresión logística múltiple y determinan que variables clínicas y radiológicas se asocian a la probabilidad de malignidad del nódulo. Las variables encontradas han sido: mayor edad, antecedente de tabaquismo, historia de cáncer extratorácico, mayor diámetro del nódulo, espiculación, densidad, valoración del crecimiento y localización en lóbulos superiores^(7,8,10-12,14,15) (Tabla 2)⁽³⁾.

RX de tórax/TAC torácica

Las características morfológicas del nódulo, evidenciadas mediante Rx y/o TAC torácica, ayudan en la estimación pretest de malignidad. Las TAC de corte fino y la administración de contraste iv permiten analizar con mayor precisión dichos hallazgos.

Tamaño

El tamaño de un NPS no es realmente un predictor de benignidad, aunque a mayor tamaño mayor probabilidad de malignidad. Se sabe que más del 90% de los nódulos menores de 2 cm son benignos^(16,17) pero no la prevalencia de cánceres de pulmón en nódulos menores de este tamaño. En una Rx de tórax un nódulo pulmonar solitario rara vez es visible hasta que tiene 9 mm de diámetro; a veces incluso nódulos mayores pueden pasar desapercibidos, quedando enmascarados entre estructuras vasculares u óseas. Siempre que se disponga de radiografías previas, estas deben ser valoradas, porque hasta un 90% de los NPS descubiertos pueden ser visibles en estudios retrospectivos. La realización de una TAC torácica aumenta la sensibilidad en la detección de nódulos de menor tamaño; la actitud a seguir dependerá no solo del tamaño de la lesión encontrada, sino también de su evolución en el tiempo, de los datos clínicos y de los factores de riesgo para malignidad.

TABLA 2. Estadificación del riesgo de malignidad del nódulo pulmonar según criterios clínicos y radiográficos⁽³⁾.

| Variable | Riesgo de malignidad | | |
|---------------------------------|---|---|---|
| | Bajo | Intermedio | Alto |
| Tamaño del nódulo (cm) | < 1,5 | 1,5-2,2 | ≥ 2,3 |
| Edad | < 45 | 45-60 | > 60 |
| Historia de tabaquismo | Nunca fumador | Fumador de menos de 20 cigarrillos al día | Fumador de más de 20 cigarrillos al día |
| Años de abandono del tabaquismo | Nunca fumador o abandono hace más de 7 años | Abandono hace menos de 7 años | Fumador activo |
| Bordes | Lisos | Lobulados | Espiculados |

Tiempo de duplicación de volumen

La determinación del crecimiento de un nódulo en estudios de imagen consecutivos es una herramienta muy utilizada en el estudio de un NPS.

El crecimiento de un nódulo es habitualmente expresado en términos de duplicación de volumen; un nódulo, debido a su forma esférica, duplica su volumen cuando el diámetro aumenta en un 26%.

De forma general, y teniendo en cuenta que el tiempo de duplicación de un nódulo maligno suele estar comprendido entre 20 y 400 días^(18,19), se estima que una lesión que permanece estable durante dos años puede ser considerada como benigna y hace innecesario un estudio posterior⁽¹⁸⁾; esta premisa, no obstante, debe ser tomada con cautela por varias razones. Por un lado, determinados nódulos malignos (especialmente los NSS) pueden crecer de forma más lenta, por lo que siempre es recomendable comparar con los estudios de imagen más antiguos de los que se disponga y prolongar el tiempo de vigilancia (extender observación a 3 años como mínimo)^(4,7,9,12). Por otro lado, la determinación del crecimiento de un nódulo comparando dos radiografías de tórax o incluso dos imágenes de TAC no es sencilla y está sujeta a varias limitaciones. Asegurar o no el crecimiento de una lesión menor de un cm es difícil, más aún si se están comparando exámenes realizados con técnicas y equipos diferentes y las imágenes no están hechas con este propósito específico. A medida que se van renovando los equipos de TAC multicorte, se está disminuyendo el tiempo de adquisición de la imagen, mejorando la resolución anatómica y reduciendo el efecto de volumen parcial. Además, los programas informáticos permiten realizar estimaciones volumétricas que logran detectar

con más precisión los cambios en el tamaño de los nódulos^(13,20).

El aumento de tamaño de una lesión nodular fuera del tiempo mencionado siempre debe alertar al médico y conducir su actitud hacia la obtención de una muestra de tejido del mismo por la técnica que se estime más oportuna.

Localización

El cáncer de pulmón es 1,5 veces más frecuente en el pulmón derecho que en el izquierdo. Estudios han demostrado que el 70% de los NPS se localizan en los lóbulos superiores y especialmente en el pulmón derecho⁽²¹⁾. Los nódulos benignos se distribuyen igualmente en lóbulos superiores e inferiores; es, por eso, que la localización sola no puede ser usada como predictor de malignidad⁽²¹⁾.

Calcificación

El hallazgo más importante que puede ser utilizado para distinguir NPS benignos de malignos es la presencia de calcificación en su interior (no obstante el 45% de los NPS benignos no están calcificados⁽²²⁾). Los modelos de calcificación asociados a benignidad son los siguientes: nido central, laminada, palomitas de maíz, difusa. Cuando uno de estos modelos es visto, la probabilidad de benignidad es cercana al 100%^(22,23). Las calcificaciones en palomitas de maíz se encuentran hasta en un tercio de los hamartomas; los otros modelos suelen observarse en los granulomas asociados a tuberculosis e histoplasmosis. La TAC aumenta la sensibilidad en la detección de las calcificaciones con respecto a la Rx de tórax. Las calcificaciones que no siguen los modelos mencionados no sirven como indicadores de benignidad^(22,23).

Grasa

La demostración de grasa puede ser difícil si el nódulo es pequeño. Si puede determinarse que la grasa está presente, las causas más frecuentes son hamartoma o lipoma⁽²⁴⁾, aunque metástasis de un liposarcoma o de un carcinoma de células renales pueden tener ocasionalmente contenido graso.

Densidad

La TAC ha mejorado el reconocimiento de la densidad de los nódulos, permitiendo clasificarlos en sólidos y subsólidos, como ya hemos comentado anteriormente. Los nódulos más frecuentes son los sólidos, siendo los menos probablemente malignos. En los NSS neoplásicos la estirpe más frecuente está en el espectro de los adenocarcinomas, desde la hiperplasia adenomatosa atípica en los de menor tamaño, adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma mínimamente invasivo, o adenocarcinoma invasivo cuando hay un componente sólido, sobre todo los de crecimiento lepidico y los mucinosos^(9,25).

Bordes

Las características de los bordes que indican malignidad incluyen: irregularidad, espiculación y lobulación. Los márgenes espiculados e irregulares se asocian con la extensión radial de células malignas entre los septos interlobulares, linfáticos, pequeña vía aérea o vasos sanguíneos. Esta característica tiene un valor predictivo de malignidad de aproximadamente el 90% y justifican una actuación agresiva. En ocasiones, lesiones benignas como la neumonía organizada, la neumonía lipoidea o la fibrosis masiva progresiva, pueden tener bordes irregulares^(22,23,26).

Unos bordes suaves no siempre indican benignidad ya que hasta una tercera parte de las lesiones malignas tienen un margen así y muchas de estas pueden ser metástasis⁽²⁷⁾.

Cavitación

Tanto los nódulos benignos como los malignos pueden cavitarse. La cavitación con paredes irregulares y un espesor mayor de 16 mm suele ser indicativo de malignidad, mientras que las lesiones benignas suelen tener paredes más delgadas⁽²⁸⁾.

Captación de contraste

La captación de contraste está directamente relacionada con la vascularización del nódulo y el flujo sanguí-

TABLA 3. Criterios que definen un nódulo benigno, altamente sospechoso de malignidad (un solo criterio es suficiente) e indeterminado⁽¹⁾.

Criterios que definen un nódulo benigno

- Calcificación densa difusa
- Vasos que convergen hacia el nódulo (malformación arterio-venosa) o hacia la pleura con el signo de coma de cometa (atelectasia redonda)
- Criterios diagnósticos de hamartoma (forma redondeada, contornos lisos regulares, contenido graso, con/sin calcificación en palomitas de maíz)
- Calcificación típicamente benigna

Criterios que definen un nódulo altamente sospechoso de malignidad

- Densidad en vidrio deslustrado ≥ 10 mm de diámetro
- Nódulos semisólidos
- Nódulo sólido ≥ 20 mm de diámetro
- Nódulo sólido con contornos espiculados
- Nódulo sólido que contiene broncograma aéreo o pseudocavitación
- Nódulo sólido que contiene calcificaciones excéntricas o difusas

Criterios que definen un nódulo indeterminado

- Densidad en vidrio deslustrado que mide menos de 10 mm de diámetro.
- Nódulo sólido menor de 20 mm de diámetro y:
 - Contornos no espiculados
 - Sin broncograma aéreo o cavitación
 - Sin calcificación típicamente maligna
 - Sin grasa en su interior o calcificación típicamente benigna

neo, que generalmente es mayor en las lesiones malignas. Una captación de contraste menor de 15 Unidades Hounsfield (HU) es altamente predictiva de benignidad, aunque pueden encontrarse falsos positivos en casos de necrosis central y algunos adenocarcinomas. Aunque un realce de más de 15 HU suele representar malignidad, solo el 58% de los nódulos con estas características son malignos. En algunos casos de enfermedades inflamatorias puede haber también captación de contraste debido al hiperflujo sanguíneo. Por tanto, la captación de contraste es una técnica con alta S pero baja E. La administración de contraste no debería realizarse en aquellos nódulos menores de 10 mm, ni en las lesiones cavitadas o con necrosis central⁽²⁹⁾ (Tabla 3)⁽¹⁾.

El conjunto de técnicas diagnósticas que mencionamos a continuación se llevará a cabo de forma individualizada teniendo en cuenta la probabilidad de malignidad.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen no invasiva que utiliza isótopos emisores de positrones unidos a compuestos metabólicos, agentes del flujo sanguíneo o receptores, entre otros. El principal trazador utilizado en la clínica corresponde al flúor 18 (F18) unido a la molécula de fluorodeoxiglucosa (FDG). El F18-FDG permite estudiar el metabolismo glucídico, el cual se encuentra elevado en las células tumorales⁽³⁰⁾.

La PET-FDG mejora los resultados de las técnicas convencionales de imagen en el diagnóstico diferencial del NPS. En diferentes estudios, la S de la PET en la identificación de malignidad es alta, oscilando entre 80 y 100%⁽³¹⁾, en cambio la E es más variable y no alcanza de forma consistente valores tan altos. Los falsos positivos (FP) corresponden a procesos infecciosos o inflamatorios, incluyendo micosis, tuberculosis, nódulos reumatoideos y sarcoidosis. Los falsos negativos (FN) suelen producirse en situaciones en las que la técnica se realiza de manera deficiente, diámetro tumoral < 7 mm, tumores carcinoides, NSS y algunos adenocarcinomas, particularmente adenocarcinomas *in situ*, mínimamente invasivos, de crecimiento lepidico o mucinoso^(7,12).

La técnica permite caracterizar correctamente los NPS indeterminados detectados en TAC, de manera que pueden reducirse los procedimientos invasivos para obtener biopsia del tejido.

La principal utilidad de la PET TAC está en los nódulos pulmonares solitarios > 8 mm de probabilidad de malignidad intermedia: un estudio negativo la reduce mucho. Para un resultado positivo, una mayor captación (SUV) expresa una mayor agresividad del tumor y un peor pronóstico del paciente, aunque hay que tener en cuenta su discreta especificidad y la posibilidad, por tanto, de un falso positivo. También permite seleccionar la localización más rentable y accesible para la toma de biopsia y ayudar, en su caso, a la planificación de radioterapia⁽³²⁾.

La PET TAC contribuye a la estadificación del carcinoma, valorando metástasis mediastínicas y sistémicas, por lo que está recomendada en muchas guías de manejo del cáncer de pulmón^(33,34).

Fibrobroncoscopia

La utilidad de la broncoscopia en el diagnóstico del NPS es debatida y variable según los datos recogidos

en la literatura. La rentabilidad dependerá de las características del nódulo (tamaño, localización, naturaleza, etc.), de los diferentes procedimientos endoscópicos para penetrar en la lesión y conseguir muestras de calidad suficiente y de la habilidad del endoscopista⁽³⁾.

Tradicionalmente el acceso a las lesiones periféricas se ha realizado con broncoscopio flexible guiado por radioscopia. Su rentabilidad en lesiones periféricas menores de 2 cm oscila entre 10-50%⁽¹⁴⁾. La broncoscopia guiada por TAC puede aumentar el rendimiento, si bien los problemas derivados del consumo de tiempo y la radiación a la que se somete al paciente la hacen poco aplicable en la rutina clínica⁽³⁾.

En los últimos años se han desarrollado sistemas de guía virtuales (broncoscopio virtual, navegador electromagnético)^(35,36), así como instrumental para localizar nódulos por visión directa (broncoscopio ultrafino⁽³⁷⁾ y minisondas ecográficas⁽³⁸⁾).

La ultrasonografía endobronquial es otra técnica de reciente utilización en el diagnóstico endoscópico de lesiones pulmonares periféricas incluso en aquellas demasiado pequeñas para visualizarlas con fluoroscopia⁽³⁹⁾.

Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

La PAAF ha presentado un avance muy importante en los algoritmos diagnósticos del NPS.

Se trata de un procedimiento que tiene pocas contraindicaciones absolutas y bastante seguro y permite diagnosticar y tipificar las lesiones. Las principales contraindicaciones para su realización son la incapacidad para colaborar, diátesis sanguíneas, neumectomía previa, enfisema avanzado, severa hipoxemia, hipertensión pulmonar y nódulos difíciles de acceder por su pequeño tamaño o localización. Las principales complicaciones de la técnica son neumotórax en un 25% y hemorragia; en la mayoría de las ocasiones el neumotórax no es importante y solo en el 7% de los casos requiere la colocación de un tubo de drenaje.

La PAAF puede realizarse con control fluoroscópico o guiada por TAC o ultrasonidos. En nuestro medio se suele realizar bajo control de TAC.

La S de la prueba depende del tamaño del nódulo, del tamaño de la aguja (especialmente para identificar linfoma o lesión benigna), del nº de pases y de la disponibilidad y experiencia del patólogo. La S es del 86% y la E del 98,8% en el diagnóstico de malignidad. En otras circunstancias, como nódulos de tamaño de 5-7

mm de diámetro o procesos como el linfoma, la S es menor, estando en torno al 50% en el primer caso⁽⁴⁰⁾.

El resultado de la PAF puede ser específico para un proceso maligno o benigno, dependiendo las siguientes decisiones de dicho resultado, pero teniendo en cuenta que no siempre la benignidad permite excluir con seguridad la posibilidad de que un nódulo sea finalmente maligno. La utilización de agujas de biopsia incrementa la rentabilidad de la prueba.

Procedimientos quirúrgicos

Los diferentes procedimientos quirúrgicos que permiten la obtención de una muestra son la toracoscopia videoasistida (VATS) y la toracotomía, pudiéndose utilizar solas o en combinación. La realización de una u otra dependerá de determinadas características del nódulo y del paciente. La cirugía de resección es el *gold standard* en el diagnóstico de un NPS y puede ser terapéutica. Forma parte de los protocolos de actuación al detectar un NPS; sin embargo, hay que tener en cuenta el riesgo quirúrgico que conlleva frente al beneficio de un diagnóstico definitivo.

La VATS es una técnica menos invasiva que la toracotomía, con menos complicaciones postoperatorias y de menor estancia hospitalaria. Suele realizarse si el NPS está localizado en el tercio externo del pulmón. Es mínimamente invasiva, con una S y E cercana al 100% y una mortalidad en torno al 1%. Permite el análisis histológico intraoperatorio y la conversión a toracotomía si fuera necesario. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el análisis intraoperatorio de la muestra mediante corte en fresco tiene limitaciones para diferenciar carcinoma bronquioloalveolar de hiperplasia adenomatosa atípica, hiperplasia reactiva y en el caso de tumores carcinoides.

La toracotomía diagnóstica suele realizarse cuando el nódulo no es accesible mediante VATS, broncoscopia o PAAF^(14,7).

PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN

Cuando se detecta un NPS, hay diferentes alternativas en cuanto a las medidas a seguir, que incluyen PET, fibrobroncoscopia con toma de biopsia, PAAF, cirugía u observación y controles radiológicos periódicos. Cada una de ellas tiene ventajas y desventajas. La cirugía es el *gold standard* en cuanto al diagnóstico de un NPS y el tratamiento definitivo de los malignos, pero se debe evitar en el caso de que el nódulo

sea benigno. La biopsia establece con frecuencia el diagnóstico, pero es un procedimiento invasivo y de riesgo potencial. La realización de técnicas radiológicas de control evita una cirugía innecesaria en el caso de nódulos benignos pero puede retrasar el diagnóstico y tratamiento de los malignos. Por tanto, la elección de una u otra actuación va a depender de la probabilidad de que el nódulo sea maligno.

La tendencia es la observación cuando la probabilidad es baja, la cirugía si la sospecha es alta y la realización de técnicas para obtener biopsia y PET cuando la probabilidad es intermedia.

Es importante tener siempre en cuenta las preferencias del paciente antes de decidir el paso a seguir, pues en cada uno el grado de incertidumbre a asumir puede ser diferente. Para ello se debe informar de la probabilidad de que se trate de un posible cáncer y de los riesgos y beneficios de las diferentes estrategias^(14,7).

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO INDETERMINADO MAYOR DE 8 MM

Según el *American College of Chest Physicians*⁽⁷⁾ en la evaluación de un nódulo sólido mayor de 8 mm de diámetro hay que establecer la probabilidad de malignidad y caracterizar la lesión con TAC, PET u otras técnicas de imagen y, en función del riesgo quirúrgico, elegir entre biopsia no quirúrgica, resección quirúrgica o vigilancia activa con TAC periódicas (Fig. 1)⁽⁷⁾.

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO MENOR DE 8 MM

La prevalencia de estos NPS es muy alta en estudios de TAC y la probabilidad de malignidad suele ser baja, salvo que hubiera un tumor metastatizante previo o sincrónico. Son difícilmente accesibles a las técnicas de biopsia, y la PET TAC tiene muy baja sensibilidad^(7,8). Se propone una pauta de actuación/observación siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Fleischner⁽⁹⁾ y las del *American College of Chest Physicians*⁽⁷⁾, siempre considerando a pacientes asintomáticos y sin neoplasia concomitante. El seguimiento se hace con TAC de baja radiación, sin contraste. El paciente ha de estar informado y han de considerarse sus preferencias en este seguimiento (Fig. 2)^(7, 8).

NÓDULO PULMONAR SUBSÓLIDO

Son nódulos en vidrio deslustrado, puros o con un componente sólido⁽⁹⁾. Determinar el carácter

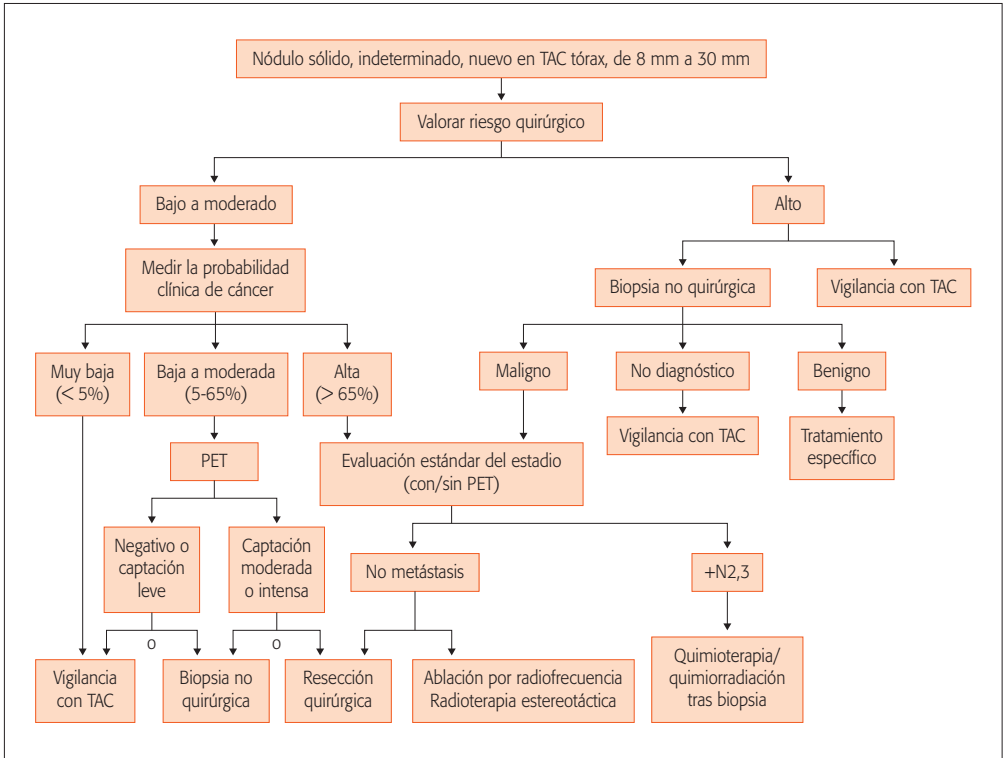


Figura 1. Pauta de actuación en nódulos indeterminados > 8 mm⁽⁷⁾.

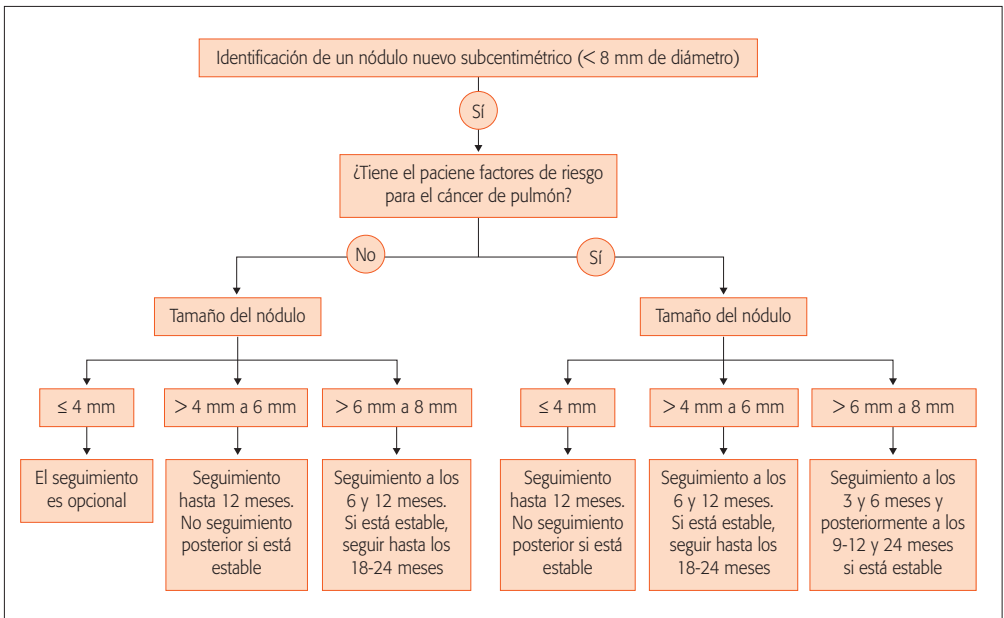


Figura 2. Pauta de actuación en nódulos < 8 mm^(7,8).

TABLA 4. Pauta de manejo de los nódulos pulmonares subsólidos⁽³²⁾.

| NPS en vidrio deslustrado | | | |
|--|----------------------------------|------------|---|
| ≤ 5 mm → | No seguimiento | | |
| > 5 mm → | TAC 3 meses | Persiste → | TAC anual. Seguimiento > 3 años |
| NPS parcialmente sólido (parte sólida) | | | |
| < 5 mm → | TAC 3 meses | Persiste → | TAC anual. Seguimiento > 3 años |
| ≥ 5 mm → | TAC 3 meses | Persiste → | Biopsia, resección, PET TAC si parte sólida > 10 mm |
| NP en vidrio deslustrado múltiples | | | |
| ≤ 5 mm → | Considerar causas no neoplásicas | | TAC a los 2 y 4 años |
| > 5 mm → | TAC 3 meses | Persiste → | TAC anual. Seguimiento > 3 años |
| NP múltiples con componente sólido | | | |
| | TAC 3 meses | Persiste → | Biopsia, resección especialmente si parte sólida > 5 mm |

subsólido requiere cortes finos, preferiblemente de 1 mm, pues NPS sólidos de pequeño tamaño en cortes de TAC de 5 mm pueden aparentar ser en vidrio deslustrado^(7,9).

Los NSS son poco accesibles a la punción biopsia o biopsia y la PET TAC tiene baja sensibilidad^(9,25). Sin embargo su probabilidad de malignidad es relativamente alta⁽⁹⁾ y es más difícil establecer cambios en el tamaño o volumen durante el seguimiento, pudiendo las neoplasias, que se manifiestan así, ser indolentes durante mucho tiempo por lo que el período de observación que requiere ha de ser mayor, como mínimo 3 años⁽⁹⁾. Recientemente, la *Fleischner Society*⁽⁹⁾ ha publicado unas pautas de actuación específicas para los nódulos subsólidos. Tanto la última normativa SEPAR sobre el manejo del NPS⁽³²⁾ como el ACCP⁽⁷⁾ asumen estas recomendaciones (Tabla 4)⁽³²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beigelman-Aubry C, Hill C, Grenier PA. Management of an incidentally discovered pulmonary nodule. *Eur Radiol.* 2007; 17: 449-66.
2. Wahidi MM, Govert JA, Gouda RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer?: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2nd Edition. *Chest.* 2007; 132: 94-107.
3. Gómez de Terreros FJ, Caro C, Disdier C. Actualización en el nódulo pulmonar solitario. *Neumosur.* 2007; 19: 207-17.
4. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 363-72.
5. Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: Recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *AJR Am J Roentgenol.* 1984; 143: 509-17.
6. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice: the solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2535-42.
7. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthum DE, Naidich DP. Evaluation of individuals, with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd Edition: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e93S-120S.
8. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2005; 237: 395-400.
9. Naidich DP, Bankier AA, Macmahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2013; 266: 304-17.
10. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med.* 2013; 369: 910-9.
11. Winer-Muran HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology.* 2006; 239: 34-49.
12. Patel VK, Kaik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: Part 1: Radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest.* 2013; 143: 825-39.
13. Klein JS, Braff S. Imaging evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Clin Chest Med.* 2008; 29: 15-38.

14. Gould MK, Fletcher J, Lannetoni MD, Lynnch WR, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer?: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2nd Edition. *Chest*. 2007; 132: 108-30.
15. Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2007; 131: 383-8.
16. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. I. Theory. *Radiology*. 1993; 186: 405-13.
17. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherick A, Yamashita A, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*. 2000; 214: 73-80.
18. Nathan MH, Collins VP, Adams RA. Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiology*. 1962; 79: 221-32.
19. Steele JD, Buell P. Asymptomatic solitary pulmonary nodules: hos survival, tumor size, and growth rate. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1973; 65: 140-51.
20. Kostis WJ, Yankelevitz DF, Reeves AP, Flutue SC, Henske CI. Small pulmonary nodules: reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow up. *CT*. 2004; 231: 446-52.
21. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignance in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 849-55.
22. Erasmus JJ, Connolly JE, Mc Adams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics*. 2000; 20: 43-50.
23. Erasmus JJ, Mc Adams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation o indeterminate nodule. *Radiographics*. 2000; 20: 59-66.
24. Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: high resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1991; 179: 469-76.
25. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y. Internacional association for the study of luna cancer/american thoracic society/european respiratory society internacional multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 244-85.
26. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen Os. CT screening for lung cancer: frecuency and significance of part solid and non-solid nodules. *Am J Roentgenol*. 2002; 178: 1053-7.
27. Seeman MD, Seeman O, Luboldt W, Bonél H, Sittek H, Dienemann H, et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer*. 2000; 29: 103-24.
28. Woodring JH, Fried AM, Chaung VP. Solitary cavities of the lung: diagnostics implications of cavity wall thickness. *Am J Roentgenol*. 1980; 135: 1269-71.
29. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*. 2000; 214: 73-80.
30. Jofré MJ, Massardo T, Gonzalez P, Canessa J, Sierralta P, Humeres P, et al. Uso de la tomografía de emision de positrons PET con F18-FDG en la evaluación de lesiones pulmonares sospechosas de neoplasia. *Rev Med Chile*. 2005; 133: 583-92.
31. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. *JAMA*. 2001; 285: 914-24.
32. Álvarez Martínez CJ, Bastarrika Alemán G, Disdier Vicente C, Fernández Villar A, Hernández Hernández JR, Maldonado Suárez A, et al. Normativa sobre el manejo del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 285-93.
33. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faires-Finn C. Guidelines on the radical management of patients with luna cancer. *Thorax*. 2010; 65(Suppl 3): iii1-27.
34. Sánchez de Cos J, Hernández JH, Jiménez MF, Sanchez SP, Gratacos AR, Porta RR. SEPAR guidelines for lung cancer staging. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 454-65.
35. Asano F, Matsuno Y, Shinagawa N, Yamazaki K, Suzuki T, Ishida T et al. A virtual bronchoscopic navigation system for pulmonary peripheral lung lesions. *Chest*. 2006; 130: 559-66.
36. Schwarz Y, Greif J, Becker HD, Ernest A, Metha A. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lesions using overlaid CT images: the first human study. *Chest*. 2006; 129: 988-94.
37. Rooney CP, Wolf K, McLennan G. Ultrathin bronchoscopy as an adjunct to standard bronchoscopy in the diagnosis peripheral lung lesions. *Respiration*. 2002; 69: 63-8.
38. Herth FJ, Ernest A, Becker HD. Endobronchial ultrasound guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J*. 2002; 20: 972-4.
39. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, Maeda A, Oiwa H, Miyazu Y, et al. Endobronchial ultrasonography. Using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest*. 2004; 126: 959-64.
40. Wallace MJ, Krishnamurthy S, Broemeling LD, Gupta S, Ahrar K, Morello FA, et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (< or = 1 cm) pulmonary lesions. *Radiology*. 2002; 225: 823-8.

Manejo del paciente con hemoptisis

P. García López, M.Á. Palma Otero, M. Contreras González

DEFINICIÓN

Se denomina hemoptisis a la expulsión por la boca de sangre procedente del aparato respiratorio a nivel subglótico (del árbol traqueobronquial o de los pulmones). Esta definición abarca, desde la tinción del esputo con estrías de sangre, hasta la expectoración de sangre fresca en cantidades masivas. Siempre hay que excluir que la sangre emitida sea una pseudoheoptisis, de una gingivorragia, de la nasofaringe posterior, de la orofaringe o del tracto gastrointestinal (hematemesis).

Supone un signo de alarma, tanto para el paciente como para el médico, ya que puede tratarse de la primera manifestación de una enfermedad grave, como el carcinoma broncogénico, o puede por sí misma poner en peligro la vida del paciente, si se trata de una hemoptisis masiva.

Los pulmones tienen dos sistemas vasculares independientes: las arterias pulmonares y las arterias sistémicas bronquiales. La hemoptisis tiene su origen, en la mayoría de las ocasiones (90% de los casos) en las arterias bronquiales, estas arterias nacen de la aorta torácica, salvo en las llamadas variantes anatómicas, en las que pueden proceder de las arterias intercostales, la mamaria interna, la subclavia derecha o la aorta abdominal; existiendo en las arterias bronquiales presiones similares a la sistémica. Algunas veces la hemorragia se produce a partir de ramas de las arterias pulmonares⁽¹⁾.

El curso clínico de una hemoptisis es impredecible y un mismo agente etiológico puede manifestarse de forma muy distinta, a veces produciendo un sangrado mínimo y otras veces con una hemorragia masiva.

ETIOLOGÍA

La hemoptisis puede ser la primera manifestación de un gran número de enfermedades cuyo pronóstico y tratamiento son muy diversos. Por ello, en la práctica clínica es muy importante plantear un buen diagnóstico diferencial y realizar un correcto diagnóstico etiológico.

En la tabla 1 se reseña una clasificación etiológica basada en la causa de sangrado.

Hasta hace pocas décadas, las dos principales causas de hemoptisis eran la tuberculosis y las bronquiectasias. Actualmente, las causas más frecuentes de hemoptisis en los países desarrollados son: la bronquitis, el carcinoma broncogénico, las bronquiectasias y las neumonías⁽²⁾. En los pacientes sometidos a embolización las causas más frecuentes son las bronquiectasias (40%), las metástasis pulmonares (14%), el carcinoma broncogénico (12%) y la infección por hongos (7%)⁽³⁾.

El carcinoma adquiere gran importancia en varones de más de 40 años de edad, sobre todo, si tiene antecedentes de tabaquismo. El mecanismo patogénico del sangrado se relaciona con la inflamación y la necrosis de los vasos del tejido tumoral o con la neumonitis obstructiva asociada. También es causa frecuente de hemoptisis el tumor carcinoide, pudiendo ocasionar una hemorragia masiva, dado que es un tumor muy vascularizado, siendo más frecuente en pacientes jóvenes.

En la bronquitis el sangrado tiene su origen en un aumento de la vascularización de la mucosa bronquial. Las bronquiectasias siguen siendo, hoy en día, una causa importante de hemoptisis, en contraposi-

TABLA 1. Etiología de la hemoptisis.

| Enfermedades pulmonares no infecciosas | Enfermedades sistémicas |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Bronquitis crónica • Bronquiectasias, fibrosis quística • Secuestro pulmonar • Cuerpo extraño | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Churg-Strauss • Lupus eritematoso sistémico. Enfermedad mixta del tejido conectivo. Esclerodermia • Enfermedad de Schönlein-Henoch • Síndrome de hemorragia alveolar: poliangeítis microscópica, Wegener, Goodpasture, hemosiderosis pulmonar idiopática • Sarcoidosis • Histiositosis X • Linfangiomatosis • Amiloidosis |
| Neoplasias | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma broncogénico (en especial epidermoide y microcítico) • Tumor metastásico (ca. de laringe, mama, colon, riñón, melanoma) • Tumor carcinoide bronquial | |
| Enfermedades infecciosas | Iatrogénicas |
| <p>Tuberculosis (infección activa o lesiones cicatriciales hipervascularizadas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonías bacterianas y abscesos pulmonares • Infecciones víricas del parénquima pulmonar y traqueobronquitis • Infecciones fúngicas: aspergilosis broncopulmonar, aspergiloma, mucor • Infecciones parasitarias: quistes hidatídicos y otras parasitosis | <ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones de la broncoscopia. • Prótesis endobronquiales • Complicación de la punción-aspiración con aguja fina • Intubación traqueal, traqueotomía • Rotura de arteria pulmonar por catéter de Swan-Ganz • Fármacos anticoagulantes amiodaroma, vinblastina • Radioterapia y braquiterapia endobronquial |
| Enfermedades cardiovasculares | Enfermedades hematológicas |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo pulmonar e infarto pulmonar • Estenosis mitral, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardiaca izquierda • Endocarditis • Síndrome de Eisenmenger • Hipertensión pulmonar primaria • Síndrome de vena cava superior • Aneurisma de aorta • Malformaciones vasculares (telangiectasias, fístulas arteriovenosas) • Cirugía correctora de cardiopatías congénitas | <ul style="list-style-type: none"> • Coagulación intravascular diseminada • Trombocitopenia y disfunciones plaquetarias • Leucemia • Hemofilia |
| | Traumatismos |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Contusión pulmonar |
| | Otras causas |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Consumo de cocaína, crack • Hemoptisis catamenia • Formas idiopáticas |

ción con lo que ocurre en otros países, posiblemente debido a la mayor incidencia de tuberculosis en el pasado en nuestro medio. El mecanismo de sangrado se encuentra en la hipervascularización de la mucosa con hipertrofia de las arterias bronquiales.

En las enfermedades infecciosas, como abscesos y neumonías, el sangrado se produce por la invasión de los vasos y formación de trombos *in situ* y necrosis tisular. En los pacientes con aspergilomas del 50-85% presentan hemoptisis en el curso de la enfermedad⁽⁴⁾.

Las enfermedades cardiovasculares como el tromboembolismo pulmonar, la estenosis mitral, la insuficiencia cardiaca, la endocarditis, la hipertensión pulmonar primaria o secundaria a cardiopatías congénitas, son otras causas posibles de hemoptisis; su mecanismo patogénico es diferente según la enfermedad.

Otras muchas enfermedades pueden producir ocasionalmente este síntoma, como fístulas arteriovenosas pulmonares, como las que se observan en la enfermedad de Rendu-Osler, secuestro pulmonar, quistes bronquiales; en estos casos la hemorragia suele ser leve y deberse a una infección respiratoria aguda concomitante. Las fístulas aortobronquiales que aparecen en la broncolitiasis o como complicación de las intervenciones quirúrgicas correctoras de anomalías congénitas, se asocian a hipertrofia de las arterias sistémicas y bronquiales, por lo que la hemorragia suele ser masiva.

También pueden ser causas de hemoptisis algunas enfermedades raras, como la linfangiomatosis, la amiloidosis, la litiasis alveolar, la hemosiderosis pulmonar idiopática, la granulomatosis de Wegener,

TABLA 2. Diagnóstico diferencial entre hemoptisis y hematemesis.

| | Hemoptisis | Hematemesis |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|
| Antecedentes | Enfermedad cardiorrespiratoria | Enfermedad gastrointestinal |
| Síntomas | Tos, disnea, dolor torácico | Náusea, vómitos, melenas |
| Aspecto de la sangre | Rojo brillante, espumosa | Marrón o negra (en "posos de café") |
| pH de la sangre emitida | Alcalino | Ácido |
| Material mezclado | Secreciones respiratorias, esputos, en los que pueden verse macrófagos con hemosiderina | Restos de alimentos |

la panarteritis nodosa, el síndrome de Goodpasture, incluso se ha descrito un caso de hemorragia alveolar asociada en enfermedad inflamatoria intestinal y tiroiditis de Hashimoto.

Entre las causas iatrogénicas, pueden deberse a complicaciones de determinadas técnicas, como la broncoscopia, la punción aspiración con aguja fina, el cateterismo cardíaco derecho, incluso la traqueostomía⁽⁵⁾. La administración de fármacos (anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios), radioterapia externa o braquiterapia.

Sin embargo, hasta en un 5 a 20% de los casos de hemoptisis no se realiza un diagnóstico etiológico después de un completo estudio, catalogándose entonces de idiopática o criptogénica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Confirmación de la hemoptisis

La primera actuación en el estudio de un paciente que refiere expectoración hemoptoica es asegurarse de que verdaderamente se trata de una hemoptisis, debe confirmarse que la sangre procede del tracto respiratorio subglótico y no de regiones supraglóticas, como la cavidad oral, la faringe, la laringe o el tracto digestivo.

Ante toda hemoptisis conviene realizar un examen de cavidad oral y de las fosas nasales y, además, si es posible, una exploración otorrinolaringológica, para descartar un origen supraglótico del sangrado.

Para establecer el diagnóstico diferencial con la hematemesis, se debe valorar la existencia previa de enfermedades hepáticas, úlcus gastroduodenal o reflujo gastroesofágico y si el sangrado se acompaña de náuseas, vómitos o dolor abdominal.

La presencia de antecedentes cardiorrespiratorios o que la emisión la sangre se acompañe de tos, disnea

o dolor torácico, nos puede orientar hacia un sangrado broncopulmonar.

También es útil en el diagnóstico diferencial las características de la sangre: la que procede de la vía aérea suele tener un color rojo brillante, de aspecto espumoso y pH alcalino; la procedente del aparato digestivo, la sangre suele ser negra ("posos de café"), no espumosa, con pH ácido y puede tener restos alimenticios.

En la tabla 2 se recogen las principales características diferenciales entre ambas.

Anamnesis y exploración física

Una vez confirmado que el sangrado procede del tracto respiratorio subglótico, debe realizarse la historia clínica y la exploración física, para ayudar a la orientación etiológica inicial, valorar la gravedad de la hemoptisis y decidir que medidas diagnósticas y terapéuticas se van a realizar.

Se debe establecer si el sangrado es agudo o crónico, pues algunas enfermedades, como bronquiectasias, tuberculosis o bronquitis crónica, pueden manifestarse con una hemoptisis recurrente.

Hay que tener en cuenta los factores de riesgo para carcinoma broncogénico (tabaquismo principalmente, pero también exposición a asbesto) y para tuberculosis pulmonar (contacto con pacientes bacilíferos, inmunodeprimidos, etc.); así como, la existencia de enfermedades cardíacas, síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico.

Mención especial merecen los tratamientos con anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios.

También se debe valorar si ha existido traumatismo torácico, aspiración de cuerpos extraños y manipulaciones diagnósticas o terapéuticas sobre la vía aérea o el pulmón.

Los síntomas acompañantes pueden servir de ayuda para establecer el diagnóstico etiológico. Así, si la hemoptisis aparece junto a un cuadro súbito de disnea, dolor torácico y signos de trombosis venosa profunda en miembros inferiores se debe descartar en primer lugar el tromboembolismo pulmonar como causa del sangrado; en el caso de que la disnea se acompañe de ortopnea, expectoración espumosa y tos paroxística, valorar la posibilidad de edema agudo de pulmón.

La exploración física del enfermo con hemoptisis, como ya se ha comentado, es de gran ayuda por dos motivos, ya que sirve para orientar el diagnóstico etiológico y, además, permite estimar la gravedad de la hemoptisis, valorando el compromiso hemodinámico y respiratorio presente en cada paciente.

Se debe evaluar la situación cardiorrespiratoria midiendo la frecuencia respiratoria y cardíaca, la presencia de cianosis, el empleo de musculatura accesoria de la respiración, el estado de perfusión periférica, la tensión arterial y la auscultación cardiopulmonar. Si no existe gravedad extrema, se realizará una exploración más detallada, inspeccionando la piel para valorar la existencia de lesiones cutáneas, como telangiectasias, signos de vasculitis, chapetas malesares, equimosis o contusiones; examen cardiovascular minucioso (auscultación cardíaca, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas en miembros inferiores); palpación de cadenas ganglionares cervicales, supraclaviculares y axilares; exploración abdominal y de miembros inferiores.

Evaluación de la gravedad de la hemoptisis

Es imprescindible la cuantificación de la hemoptisis para determinar el manejo diagnóstico y terapéutico del paciente, pero en ocasiones el volumen de sangre expectorado no corresponde con el sangrado real, ya que parte de la sangre puede ser deglutida y parte puede desviarse hacia el sistema bronquial contralateral.

Básicamente, se diferencian dos tipos de hemoptisis: amenazante y no amenazante. Se considera que una hemoptisis es amenazante cuando esta puede comprometer la vida del paciente, bien por el volumen de sangrado o por la escasa reserva cardiopulmonar de este. Aunque no existe un criterio fijo, se considera amenazante cuando el volumen de la hemorragia es superior a los 500 ml en 24 horas o cuando la cuantía del sangrado supera los 100 ml/hora⁽⁶⁾.

DIAGNÓSTICO

En todo enfermo con hemoptisis debe ponerse en marcha una estrategia diagnóstica que permita identificar la causa y la localización de la hemorragia. La urgencia con la que debe realizarse el estudio debe estar en relación con la gravedad de la hemorragia.

En pacientes con un sangrado de escasa cuantía, el diagnóstico etiológico puede realizarse de forma ambulatoria, salvo que se sospeche una enfermedad que, por sí, requiera ingreso hospitalario, como por ejemplo el tromboembolismo pulmonar.

Pruebas iniciales

Deben efectuarse siempre ante toda hemoptisis las siguientes exploraciones complementarias:

1. **Análisis de sangre.** El hemograma puede orientar sobre la importancia de la hemorragia según la hemoglobina y el hematocrito. Es raro que una hemoptisis produzca una anemia aguda; sin embargo, una anemia crónica microcítica puede ser un dato útil en el diagnóstico de una hemorragia alveolar. El recuento de leucocitos ayuda al diagnóstico etiológico de una posible causa infecciosa o una enfermedad hematológica maligna. El estudio de coagulación sirve para descartar la presencia de una diátesis hemorrágica como causa primordial o coadyuvante del sangrado. Otras analíticas más específicas pueden realizarse dependiendo de la sospecha etiológica, como marcadores tumorales en caso de carcinoma broncogénico; proBNP en caso de insuficiencia cardíaca, dímero D ante posible TEP, autoanticuerpos si se sospecha colagenosis o vasculitis, estudio de función renal para descartar nefropatía.
2. **Electrocardiograma.** Ayuda a estimar la repercusión cardiorrespiratoria de la hemoptisis y, a veces, a sospechar o identificar una cardiopatía acompañante.
3. **Gasometría arterial basal.** Si se sospecha insuficiencia respiratoria.
4. **Radiografía de tórax.** Es la exploración complementaria más importante en la valoración inicial, siendo más útil para localizar el sitio del sangrado que la historia clínica o la exploración física. No obstante, una Rx de tórax normal no excluye la posibilidad de etiología neoplásica⁽⁷⁾. La presencia de imágenes alveolares, especialmente en zonas declives, en enfermos con hemoptisis importante,

puede corresponder a acumulación de sangre por efecto de la gravedad y no ser el origen del sangrado.

5. **Estudio del esputo.** Análisis microbiológico con tinciones de Gram y de Ziehl-Neelsen y cultivos en medios habituales y de Lowestein-Jensen; también se puede realizar estudio citológico del esputo en caso de sospecha de neoplasia.

Si se alcanza un diagnóstico etiológico con las exploraciones anteriormente expuestas y el sangrado es leve, no hay que realizar otras pruebas diagnósticas y se comenzará con el tratamiento. En caso de no llegar a un diagnóstico etiológico o de existir un sangrado no leve, se realizarán otras exploraciones.

Pruebas dirigidas

1. Broncoscopia

La broncoscopia tiene una triple misión: ubicar el origen del sangrado, identificar la causa y controlar, aunque sea de forma transitoria, la hemorragia. El rendimiento de la fibrobroncoscopia en la localización de la hemorragia depende de la precocidad con la que se realice la técnica. Por ello, se recomienda llevarla a cabo coincidiendo con el sangrado activo o en las 48 horas siguientes a la hemoptisis⁽⁸⁾. La fibrobroncoscopia practicada durante la hemoptisis activa no provoca un agravamiento de la misma; pero cuando se realiza en una hemoptisis masiva activa, es preferible la utilización de anestesia general. Esta técnica permite la visualización de sangrado, bien por identificación directa de una lesión endobronquial o por la existencia de coágulos o restos hemáticos en un bronquio determinado. El estudio broncoscópico debe completarse con la toma de las muestras anatomopatológicas o microbiológicas que proceda. Está indicada cuando con las pruebas anteriores no se ha alcanzado un diagnóstico, sobre todo en enfermos mayores de 40 años con factores de riesgo para carcinoma broncogénico.

2. Tomografía axial computarizada

Es una técnica complementaria de la fibrobroncoscopia, muy útil en el estudio de cualquier hemoptisis. La tomografía computarizada de alta resolución posibilita el diagnóstico de algunas enfermedades bronquiales, como las bronquiectasias, con una sensibilidad y especificidad superiores al 90%. También facilita el

reconocimiento de lesiones parenquimatosas o de la vía aérea que no son visibles en la radiografía de tórax y ayuda a decidir cuál es la técnica diagnóstica más adecuada en cada caso (por ejemplo, la broncoscopia o la punción aspirativa con aguja fina). El empleo de contraste intravenoso permite el estudio del mediastino y facilita el diagnóstico de las malformaciones arteriovenosas. Incluso, en algunos casos, con el modo helicoidal se pueden detectar las arterias causantes de la hemoptisis⁽⁹⁾. Los avances tecnológicos de la TC multidetector (TCMD) han supuesto un cambio en el manejo de los pacientes con hemoptisis amenazante. Permite determinar la localización y la causa del sangrado en un alto porcentaje de casos, analizar detalladamente el mediastino y el parénquima pulmonar, y obtener estudios angiográficos torácicos (circulación sistémica y pulmonar) y del abdomen superior, que son útiles para planificar la embolización y, ocasionalmente, la intervención quirúrgica⁽¹⁰⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento y el lugar donde este se va a realizar depende de la gravedad de la hemoptisis.

Hemoptisis leve

Cuando el volumen de sangrado es menor de 20-30 ml en 24 horas y el paciente tiene buen estado general, el tratamiento puede realizarse de forma ambulatoria, iniciando el estudio diagnóstico para instaurar la terapia específica⁽¹¹⁾.

Debe recomendarse reposo relativo, abstinencia tabáquica, antitusígenos en caso de tos molesta o si esta agrava el sangrado y tratamiento antibiótico si se sospecha infección.

Hemoptisis moderada

Está indicado el ingreso hospitalario, con vigilancia de su evolución, dado que puede pasar a ser amenazante en cualquier momento.

Las medidas generales recomendadas son:

- Reposo absoluto.
- Decúbito ipsilateral al lugar del origen del sangrado, si es que este dato se conoce.
- Dieta absoluta, como medida cautelar ante posibles actuaciones diagnósticas o terapéuticas, especialmente cuando la hemorragia es importante.
- Cateterización de vía venosa y reserva de sangre.
- Cuantificación del volumen del sangrado.

- Cuando la hemorragia curse con una insuficiencia respiratoria, debe recurrirse al tratamiento con oxígeno suplementario.
- Aunque no hay evidencia de la utilidad de los antifibrinolíticos (ácido tranexámico), parece que puede acortar la duración de la hemoptisis, debiéndose en cada caso valorar los riesgos-beneficios^(12,13).

Hemoptisis masiva o amenazante

Los objetivos primordiales del tratamiento son los siguientes:

- Asegurar la permeabilidad de la vía aérea y la oxigenación.
- Lograr la estabilidad hemodinámica.
- Localizar y detener el sangrado.
- Identificar y tratar la causa de la hemoptisis. En ocasiones puede ser necesario ingresar al paciente en una Unidad de Cuidados Intensivos⁽¹⁴⁾.

Los protocolos de actuación varían en función del centro y deberían incluir la disponibilidad urgente de la TAC, la fibrobroncoscopia, la embolización arterial y el eventual tratamiento quirúrgico⁽¹⁵⁾.

Es recomendable utilizar fibroscopios con un canal de aspiración amplio y considerar la posibilidad de realizarla a través de un tubo orotraqueal, si la pérdida hemática es importante. De este modo es posible aspirar con más eficacia y puede procederse a la intubación selectiva del pulmón sano. Cuando existe sangrado activo, se recomienda realizar la broncoscopia bajo anestesia general o, al menos, la sedación del paciente⁽¹⁶⁾. La broncoscopia rígida está indicada como método endoscópico inicial en hemoptisis masiva por la mayor capacidad de aspiración y lograr, de forma simultánea, una adecuada ventilación del enfermo⁽¹⁷⁾.

La **broncoscopia** permite localizar el origen del sangrado, aproximarse al diagnóstico etiológico y realizar técnicas terapéuticas, a veces solo paliativas, pero generalmente muy útiles⁽¹⁸⁾. Los tratamientos endoscópicos son los siguientes:

- Vasoconstricción local mediante lavados con suero fisiológico frío o a través de la instilación tópica de adrenalina diluida al 1/10.000 o al 1/20.000, con aspiraciones repetidas de la sangre localizada en la vía aérea.
- Taponamiento de la luz bronquial con la punta del fibrobroncoscopio, efectuando una aspiración continua a fin de provocar un colapso distal y detener así el sangrado.

- Bloqueo de la luz bronquial mediante un catéter con un balón hinchable distal (catéter de Fogarty o de Foley).
- Instilación bronquial, a través del broncoscopio, de sustancias con efectos tópicos procoagulantes, como la trombina o el fibrinógeno-trombina⁽¹⁹⁾.
- Braquiterapia, que produce una fibrosis cicatricial⁽²⁰⁾.
- Fotocoagulación con láser, plasma argón o crioterapia son útiles en el sangrado procedente de lesiones visibles endoscópicamente⁽²¹⁾.

La **arteriografía bronquial** tiene una doble función. Por un lado, posee utilidad diagnóstica para localizar el origen de la hemorragia. La extravasación del contraste es un signo específico de sangrado bronquial activo pero solo se observa entre el 3,6% y 10,7% de los casos. Otros hallazgos son la hipervascularización y neoformación vascular, los cortocircuitos broncopulmonares o los aneurismas bronquiales⁽¹⁰⁾. Se recomienda comenzar por la selectivización de las arterias bronquiales, continuar con las arterias sistémicas no bronquiales y, si estas fueran negativas, realizar una arteriografía pulmonar⁽²²⁾.

Por otra parte, tiene utilidad terapéutica, ya que permite la embolización de los vasos sangrantes. Tiene una tasa inicial de éxitos superior al 85%, tanto en el control inmediato como en el tardío de la hemoptisis masivas o recidivantes^(23,24). Sin embargo, su tasa de recurrencias en las primeras semanas después del tratamiento es importante, entre el 14 y el 20%.

Las complicaciones de la embolización bronquial son poco habituales cuando la técnica se lleva a cabo por personas con experiencia. La más frecuente es el síndrome postembolización, que consiste en dolor pleurítico, fiebre, leucocitosis y disfagia. Sin embargo, la más grave es la mielitis transversa o síndrome de sección medular, que se debe a la oclusión iatrogénica de la arteria espinal anterior o de ramas espinales anómalas o aberrantes⁽²⁵⁾.

El **tratamiento quirúrgico** de la hemoptisis está indicado cuando la enfermedad causal puede researse y no existe tratamiento médico alternativo ni hay contraindicación quirúrgica. La cirugía urgente de la hemoptisis está asociada a una alta morbilidad y mortalidad, por lo que es preferible la intervención quirúrgica electiva una vez estabilizado el sangrado y la situación general del enfermo⁽²⁶⁾. El empiema y la fístula broncopleural son complicaciones más frecuentes del tratamiento quirúrgico urgente de la hemoptisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khalil A, Fartoukh M, Parrot A, Bazelly B, Marsault C, Carette MF. Impact of MDCT angiography on the management of patients with hemoptysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 195: 772-8.
2. Haro Estarriol M, Vizcaya Sánchez M, Jiménez López J, Tornero Molina A. Etiología de la hemoptisis: análisis prospectivo de 752 casos. *Rev Clin Esp*. 2001; 201: 696-700.
3. Dave BR, Sharma A, Kalva SP, Wicky S. Nine-year single-center experience with transcatheter arterial embolization for hemoptysis: medium-term outcomes. *Vasc Endovascular Surg*. 2011; 45: 258-68.
4. Muniappan A, Tapias LF, Butala P, Wain JC, Wright CD, Donahue DM, et al. Surgical therapy of pulmonary aspergillomas: a 30-year North American experience. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97: 432-8.
5. Komatsu T, Sowa T, Fujinaga T, Handa N, Watanabe H. Tracheo-innominate artery fistula: two case reports and a clinical review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 19: 60-2.
6. Ibrahim WH. Massive haemoptysis: the definition should be revised. *Eur Respir J*. 2008; 32: 1131.
7. Ketai LH, Mohammed TL, Kirsch J, Kanne JP, Chung JH, Donnelly EF, et al; Expert Panel on Thoracic Imaging. ACR appropriateness criteria hemoptysis. *J Thorac Imaging*. 2014; 29: 19-22.
8. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*. 2010; 80: 38-58.
9. Ramírez Mejía AR, Méndez Montero JV, Vásquez-Cai-cedo ML, Bustos García de Castro A, Cabeza Martínez B, Ferreirós Domínguez. Radiological evaluation and endovascular treatment of hemoptysis. *J. Curr Probl Diagn Radiol*. 2015. pii: S0363-0188(15)00110-3 [En prensa].
10. Khalil A, Fartoukh M, Parrot A, Bazelly B, Marsault C, Carette MF. Impact of MDCT angiography on the management of patients with hemoptysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 195: 772-8.
11. Carvajal CC, Antúnez MG, González-Cobos CL, García M V. Protocolo de manejo de la hemoptisis en Urgencias. *Medicine*. 2007; 9: 5820-3.
12. Moen CA, Burrell A, Dunning J. Does tranexamic acid stop haemoptysis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 17: 991-4.
13. Prutsky G, Domecq JP, Salazar CA, Accinelli R. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4: CD008711.
14. Ong TH, Eng P. Massive hemoptysis requiring intensive care. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 317-20.
15. Haro Estarriol M, Obrador Lagares A. Hemoptisis amenazante: un desafío continuo de tratamiento multidisciplinario. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139: 252-4.
16. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*. 2010; 80: 38-58.
17. Alraiyes AH, Machuzak MS. Rigid bronchoscopy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014; 35: 671-80.
18. Colchen A, Fischler M. Emergency interventional bronchoscopies. *Rev Pneumol Clin*. 2011; 67: 209-13.
19. de Gracia J, de la Rosa D, Catalán E, et al. Use of endoscopic fibrinogen-thrombin in the treatment of severe hemoptysis. *Respir Med*. 2003; 97: 790.
20. Escobar-Sacristán JA, Granda-Orive JI, Gutiérrez Jiménez, Delgado JM, Rodero Baños A, Sáez Valls R. Endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant lung tumours. *Eur Respir J*. 2004; 24: 348-52.
21. Tremblay A, Marquette CH. Endobronchial electrocautery and argon plasma coagulation: a practical approach. *Can Respir J*. 2004; 11: 305-10.
22. García-Olivé I, Sanz-Santos J, Centeno C, Andreo F, Muñoz-Ferrer A, Serra P, et al. Results of bronchial artery embolization for the treatment of hemoptysis caused by neoplasm. *J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25: 221-8.
23. Woo S, Yoon CJ, Chung JW, et al. Bronchial artery embolization to control hemoptysis: comparison of N-butyl-2-cyanoacrylate and polyvinyl alcohol particles. *Radiology*. 2013; 269: 594.
24. Chen J, Chen LA, Liang ZX, Li CS, Tian Q, Yang Z, et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for hemoptysis due to benign versus malignant pulmonary diseases. *Am J Med Sci*. 2014; 348: 204-9.
25. Lee MK, Kim SH, Yong SJ, Shin KC, Kim HS, Yu TS, et al. Moderate hemoptysis: recurrent hemoptysis and mortality according to bronchial artery embolization. *Clin Respir J*. 2015; 9: 53-64.
26. Lee TW, Wan S, Choy DK, Chan M, Arifi A, Yim AP. Management of massive hemoptysis: a single institution experience. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 6: 232-5.

Valoración del paciente con disnea. Escala de medición

J.J. Cruz Rueda, A. Fulgencio Delgado, G. Sáez Roca

INTRODUCCIÓN

La disnea es uno de los síntomas más frecuentes por el que consultan los pacientes al neumólogo. Como tal síntoma es subjetivo, traduciendo sensaciones cualitativamente distintas y de intensidad variable, que se engloban bajo la percepción global de dificultad para respirar, falta de aire o ahogo. No es equivalente a insuficiencia respiratoria, siendo este un concepto exclusivamente gasométrico. Es muy inespecífico, originándose fisiopatológicamente en una complicada trama de interacciones centrales y periféricas, que obedecen a muy diversas causas. Cada individuo integrará las señales según factores fisiológicos, psicológicos, sociales y medioambientales, modulando este síntoma, que cada persona siente a su modo, y al que nos acercaremos utilizando un lenguaje común y universal, el de la anamnesis, exploración, pruebas complementarias y escalas de medición.

MECANISMOS PATOGENÉTICOS DE LA DISNEA

La sensación de disnea parece originarse en la activación de sistemas sensoriales envueltos en el control de la respiración⁽¹⁾. El proceso de la respiración es complejo, a pesar de la facilidad con que podemos olvidarnos de ella: exige unos controladores centrales (voluntarios: corteza motora; e involuntarios: pneumotáctico, apnéustico y medulares), sensores respiratorios (quimiorreceptores centrales y periféricos); mecanorreceptores (de la vía aérea, pulmonares y pared torácica)

y un sistema afector (vía nerviosa y músculos) (Fig. 1). La interrelación continua entre centros respiratorios y receptores permite asegurar la efectividad de las órdenes motoras emitidas a los músculos ventilatorios en términos de flujo y volumen.

La disnea es una integración cortical exclusiva del estado vigíl, y no se experimenta dormido. No se ha podido demostrar un área cortical responsable de la misma aunque se insinúan varias estructuras que podrían estar implicadas (ínsula anterior, vérmix cerebeloso, etc.⁽²⁾). Tampoco existe un tipo de aferencia específica de disnea, sino que el sistema nervioso central realiza un complicado análisis de información, procedente de: 1) la propia percepción del estímulo respiratorio enviado a los músculos respiratorios (este autoconocimiento del impulso central motor se denomina sensación de esfuerzo); 2) la relación entre las aferencias recibidas y las esperadas (discordancia aferente-eferente o neuromecánica)⁽³⁾; 3) aferencias de mecanorreceptores; y 4) aferencias de quimiorreceptores. No existe un mecanismo único que explique la disnea, sino que hay varios implicados según las situaciones clínicas que la producen y los mecanismos que la inducen. Por último, al ser un síntoma, hay que añadir la vivencia personal según aspectos personales y psicológicos⁽⁴⁾.

Sensación de esfuerzo ventilatorio

La sensación de esfuerzo es la percepción consciente de la activación de los músculos respiratorios^(1,3).

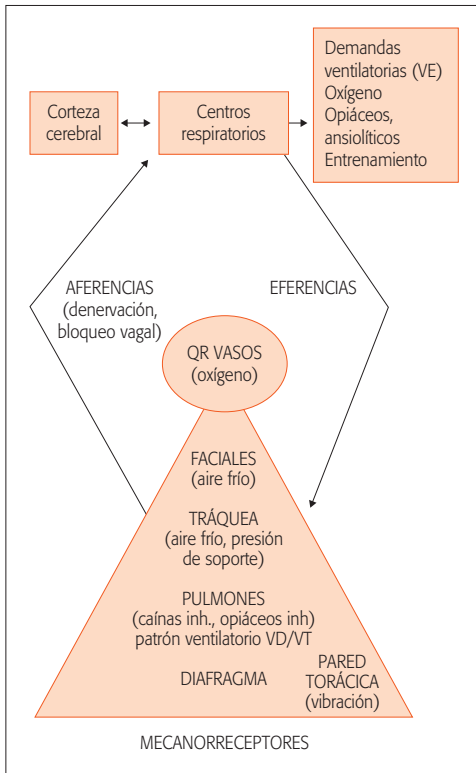


Figura 1. Circuito de elaboración de disnea.

Es atribuida a una descarga corolaria desde los centros respiratorios involuntarios y la corteza motora, a la corteza sensitiva. Existe una interrelación central-periférica con *feedback* constante, mediante vías eferentes (orden motora) y vías aferentes procedentes de mecanorreceptores y quimiorreceptores periféricos. Del conocimiento de esta interrelación surge la teoría neuromecánica^(1,3), según la cual se genera disnea ante la desproporción entre el impulso motor central y la respuesta mecánica obtenida del sistema respiratorio, en términos de ventilación. Esto explica la disnea del paciente ventilado mecánicamente cuando disminuye el volumen minuto o el flujo, aunque permanezca fijo el nivel de carbónico, o la disnea experimentada por todos nosotros cuando contenemos la respiración voluntariamente.

La sensación de esfuerzo resultante se intensifica con el incremento de: 1) el impulso central o demanda ventilatoria; 2) la carga muscular (impedimentos mecánicos a la contracción, como la resistencia y la elastancia); y 3) la relación entre la presión ejercida

por los músculos y su capacidad máxima de generar presión ($P/P_{m\acute{a}x}$).

Durante el ejercicio se incrementan las demandas ventilatorias en personas sanas y enfermas, y con ella la intensidad de la disnea, siendo desproporcionada a la ventilación en casos de desacondicionamiento muscular. Los músculos desentrenados producen niveles de ácido láctico mayores y más precoces, y éste es un estímulo adicional que incrementa la ventilación para un mismo grado de ejercicio. También se requiere mayor ventilación para compensar el mayor espacio muerto de determinados procesos parenquimatosos y vasculares.

Las enfermedades que cursan con incremento de la resistencia de la vía aérea (EPOC y asma) o de la elastancia (enfermedades intersticiales, insuficiencia cardíaca, etc.) suelen causar disnea, pues el nivel de impulso central necesario para conseguir un mismo resultado ventilatorio es mucho mayor.

Cuando los músculos están fatigados, debilitados o paralizados, también existe desequilibrio neuromecánico, pues la relación $P/P_{m\acute{a}x}$ aumenta. Ocurre, por ejemplo, en enfermedades neuromusculares, o en la desventajosa relación longitud/tensión del diafragma de los pacientes con EPOC, secundaria a la hiperinsuflación estática y dinámica.

Mecanorreceptores

Son receptores periféricos situados en vía aérea, pulmón y pared torácica. Envían su información por vía vagal y modifican la disnea^(1,5,6). Son los protagonistas de la disnea relacionada con ejercicio, congestión pulmonar, tromboembolismo pulmonar y en enfermedades pulmonares parenquimatosas con respiración rápida y superficial. La distribución de mecanorreceptores es la siguiente:

1. Vía aérea superior: dispone de receptores de flujo cuyos impulsos aumentan o disminuyen la sensación disneica. Por ejemplo, cuando son estimulados por aire frío (asomarse a la ventana) o cuando se aplica ventilación por presión, la disminuyen, y cuando se respira a través de una boquilla de función pulmonar, la aumentan.
2. Pulmonares:
 - Del músculo liso de la vía aérea: son los receptores de estiramiento o de adaptación lenta, situados sobre todo en bronquios proximales. Responden a las variaciones de volumen y median el reflejo de Hering-Breuer.

TABLA 1. Causas de disnea aguda.

| Enfermedad de origen pulmonar | Enfermedad de origen extrapulmonar |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción de la vía aérea superior • Aspiración de cuerpo extraño • Asma bronquial • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica • Broncoespasmo • Neumonía • Neumotórax • Derrame pleural • Tromboembolismo pulmonar • Hemorragia pulmonar • Traumatismo torácico • Distrés respiratorio del adulto | <ul style="list-style-type: none"> • Edema pulmonar cardiogénico • Edema pulmonar no cardiogénico • Hiperventilación por ansiedad • Acidosis metabólica • Alteraciones neuromusculares |

- De las células epiteliales de las vías respiratorias: son receptores de irritación o de adaptación rápida, situados principalmente en bronquios grandes, que responden mediante broncoconstricción ante variedad de estímulos mecánicos (estimulación táctil, cambios de flujo aéreo e incrementos del tono muscular bronquial) y químicos (como las generadas en asma).
 - De las paredes alveolares y vasos sanguíneos: son receptores C y J correspondientes a terminaciones lentas amielínicas que se estimulan con la congestión pulmonar y edema (aumento de presión intersticial y capilar).
3. De la pared torácica: en las articulaciones, tendones y músculos. Los estímulos vibratorios inspiratorios sobre los músculos intercostales disminuyen la disnea y los espiratorios la aumentan. Los mecanorreceptores son protagonistas de la sensación disneica generada por desproporción entre longitud y tensión muscular⁽⁶⁾.

Quimiorreceptores

Los quimiorreceptores centrales se encuentran localizados en diferentes áreas nerviosas, como la superficie ventral medular, núcleo del tracto solitario y locus ceruleus. Responden primariamente a cambios de la concentración de hidrogeniones, y por tanto de pH, en el fluido cerebrospinal e intersticial medular^(1,6). La respuesta a los cambios de CO₂ se debe a su rápida difusión a través de la membrana hematoencefálica y conversión en ácido carbónico y disociación de este en bicarbonato e iones H⁺, que son los que actúan en los quimiorreceptores. La acción de la anhidrasa carbónica es clave en este proceso. La imidazol-histidina también

está implicada, considerándose a un sensor molecular de pH. La repuesta central originada tiene una fase rápida debido a la acidificación inmediata del fluido cerebrospinal y lenta (minutos) por la acidificación del intersticio medular.

Los quimiorreceptores periféricos son aórticos (con escaso protagonismo) y carotídeos, que son los fundamentales y responden a PaO₂ y H⁺. Están inervados por fibras mixtas del simpático y parasimpático. Tanto la hipoxia como la hipercapnia inducen disnea. La hipercapnia es independiente de la actividad de los músculos respiratorios y potencia la disnea aunque permanezca fijo el patrón ventilatorio. La hipoxemia estimula quimiorreceptores y causa activación respiratoria. Puede considerarse que la hipoxia origina disnea, aunque no existe una relación directa entre ellas y a veces pacientes no hipoxémicos tienen disnea y viceversa. Al corregir la hipoxemia, puede persistir la disnea.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE CON DISNEA

La disnea es un frecuente motivo de consulta y cada paciente la expresa de acuerdo a su condición individual, social y cultural. Hay una variedad de términos utilizados: “ahogo”, “falta de aire”, “angustia”, etc.

Para aproximarnos al paciente con disnea, es útil distinguirla por su forma de instauración en aguda (minutos, horas, pocos días) o crónica (Tablas 1 y 2). El manejo adecuado de este problema exige, por su variabilidad, ser muy ordenado y sistemático^(5,7), siendo fundamentales la historia clínica, exploración física y determinadas exploraciones complementarias (Tabla 3). La premura del algoritmo diagnóstico debería marcarla la necesidad de un tratamiento más o menos

TABLA 2. Causas de disnea crónica.

| Enfermedad de origen pulmonar | Enfermedad de origen extrapulmonar |
|---|---|
| <p>a) Enfermedad de la vía aérea</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción de la vía aérea superior - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica - Bronquiolitis obliterante - Fibrosis quística - Neoplasia tráqueo-bronquial <p>b) Alteración del parénquima pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad intersticial pulmonar - Neumonía crónica - Neoplasia parenquimatosa <p>c) Enfermedad pleural</p> <ul style="list-style-type: none"> - Derrame pleural crónico - Fibrosis pleural - Neoplasia pleural <p>d) Afectación vascular pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión pulmonar - Tromboembolismo pulmonar crónico - Vasculitis con afectación pulmonar - Malformación arteriovenosa pulmonar <p>e) Alteración de la pared torácica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deformidad - Neoplasia parietal - Carga abdominal: ascitis, embarazo, obesidad <p>f) Enfermedad de los músculos respiratorios</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastorno neuromuscular - Fatiga muscular - Disfunción del nervio frénico | <p>a) Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia ventricular izquierda - Arritmia cardíaca - Cardiopatía isquémica - Mixoma - Enfermedad pericárdica - Valvulopatía - Cortocircuito arteriovenoso <p>b) Metabólica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acidosis metabólica - Disfunción tiroidea <p>c) Hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Hemoglobinopatías - Linfangitis/linfoma <p>d) Psicológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansiedad/depresión <p>e) Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reflujo gastroesofágico - Masa abdominal - Falta de entrenamiento - Mal de altura - Problema legal/simulación |

urgente (Fig. 2). En el caso de disnea aguda, suele ser preciso un tratamiento simultáneo, en muchas ocasiones sintomático, hasta que se llega a un diagnóstico para iniciar un tratamiento etiológico.

1. Historia clínica:

- Antecedentes personales: sucesos similares, visitas médicas previas por este motivo e ingresos. Antecedentes psiquiátricos (ansiedad, depresión), embarazo y simulación. Profesión (exposición a asbesto, sílice, animales, etc.), hábitos tóxicos (tabaco, drogas), exposición a animales, pólenes y fármacos (por ejemplo, amiodarona y enfermedad intersticial; beta bloqueantes o aspirina y asma).
- Sobre el síntoma disnea^(5,7): comienzo, momento del día (de madrugada en insuficiencia cardíaca, asma e infarto agudo de miocardio), frecuencia, intensidad y duración. Factores que lo precipitan (esfuerzo, humo, polen, ejercicio...) y alivian (reposo, inhaladores...). Son interesantes las modificaciones con la posición corporal: a) ortopnea: insuficiencia

cardíaca, enfermedades diafragmáticas, obesidad mórbida. La disnea paroxística nocturna aparece por aumento del volumen intravascular (precarga) que ocurre tras la reabsorción de líquido intersticial durante el decúbito; b) trepopnea: por enfermedad en el hemitórax que adopta la posición inferior, como parálisis unilateral diafragmática, derrame pleural, tumores obstructivos del árbol bronquial, etc.; y c) platipnea: disnea en posición vertical, que se alivia al tumbarse: por cortocircuito intracardiaco o en las bases pulmonares.

- Síntomas asociados: tos, sibilancias, expectoración, dolor y sus características (mecánicas, pleuríticas, coronario), edemas (facial, extremidades superiores e inferiores, unilateral), oliguria, nicturia, fiebre, síndrome constitucional, etc.).
2. Exploración física: la exploración física comienza desde la simple observación del paciente con disnea: la postura adoptada en la silla con uso de musculatura accesoria (tiraje en asma y EPOC descompensada), o en la camilla (ortopnea, etc.).

TABLA 3. Síntomas y exploraciones complementarias según la sospecha etiológica.

| Causa | Clínica | Exploración | Prueba complementaria |
|------------------------------------|--|---|--|
| Neumonía | <ul style="list-style-type: none"> • Disnea • Tos, expectoración • Fiebre • Dolor pleurítico • Hemoptisis | <ul style="list-style-type: none"> • Taquipnea • AP: crepitantes. Roce, disminución del mv (derrame) | <ul style="list-style-type: none"> • GAB: hipoxemia • Analítica: leucocitosis y neutrofilia • Rx tórax: condensación alveolar, intersticial, derrame metaneumónico |
| Crisis asmática | <ul style="list-style-type: none"> • Disnea • Tos +/- expectoración • Opresión | <ul style="list-style-type: none"> • Taquipnea • Uso musculatura accesoria • AP: sibilancias | <ul style="list-style-type: none"> • GAB: fases según gravedad • Rx tórax: normal/hiperinsuflación • PEF: disminuido |
| EPOC | <ul style="list-style-type: none"> • Disnea • Tos y expectoración • Opresión | <ul style="list-style-type: none"> • Taquipnea • Cianosis, <i>flapping</i> • Uso musculatura accesoria • AP: roncus/sibilancias | <ul style="list-style-type: none"> • GAB: hipoxemia +/- hipercapnia/acidosis • Rx tórax: intersticial broncovascular, hiperinsuflación, bullas, HTP • Analítica: leucocitosis |
| Embolismo pulmonar | <ul style="list-style-type: none"> • Disnea • Dolor torácico • Hemoptisis (en infarto sobre todo) • Inestabilidad hemodinámica | <ul style="list-style-type: none"> • Taquipnea, taquicardia • Signos de TVP | <ul style="list-style-type: none"> • GAB: normal/hipoxemia • Rx tórax: normal, atelectasias laminares • ECC: taquicardia, sobrecarga derecha aguda (S1Q3T3, BRD) • Dímero D elevado |
| Edema pulmonar cardiogénico | <ul style="list-style-type: none"> • Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna • Tos, expectoración rosada | <ul style="list-style-type: none"> • Taquipnea • Ingurgitación yugular • Cianosis, palidez, sudoración • Hepatomegalia • Edemas • ACR: 3º/4º ruidos, soplos, crepitantes bilaterales, sibilancias | <ul style="list-style-type: none"> • Gases: hipoxemia +/- hipercapnia y acidosis • Rx tórax: cardiomegalia, patrón alveolar perihiliar/intersticial, líneas Kerley, http postcapilar • Enzimas cardíacas (en IAM) |
| Neumotórax | <ul style="list-style-type: none"> • Diseña • Dolor pleurítico homolateral • Tos seca | <ul style="list-style-type: none"> • Taquipnea • AP: ↓ mv/abolición • ↓ vibraciones vocales • Timpanismo | <ul style="list-style-type: none"> • Rx tórax: ins/inspiración forzadas: línea pleural, colapso, hiperinsuflación y desplazamiento de estructuras • Gases: hipoxemia +/- hipercapnia |
| Derrame pleural | <ul style="list-style-type: none"> • Diseña • Dolor pleurítico homolateral | <ul style="list-style-type: none"> • Taquipnea • AP: ↓ mv/abolición • ↓ vibraciones vocales • Matidez | <ul style="list-style-type: none"> • Rx tórax: línea derrame/loculación/pulmón blanco • Gases: hipoxemia +/- hipercapnia |

ACP: auscultación cardiopulmonar; GAB: gasometría arterial basal; MV: murmullo vesicular; PEF: pico de flujo; HTP: hipertensión pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; BRD: bloqueo rama derecha.

Forma de hablar (normal, entrecortada por asma descompensada, incongruente por encefalopatía carbónica, etc.), tendencia al sueño, agitación o temblor, por encefalopatía. Escucharle respirar, hablar y toser es sencillo y nos aporta gran información: estridor inspiratorio (por cuerpos extraños, edema de glotis o disfunción de cuerdas vocales) o espiratorio (asma, etc.), cianosis, conjuntivas enrojecidas por hipercapnia, edema en esclavina por síndrome de cava superior, stig-

mas de soplador rosado o azul. Acropaquias por bronquiectasias, tumores, cardiopatías, etc. Forma del tórax (aspecto hiperinsuflado del enfisema, deformidades en la columna, etc.) y taquipnea. La exploración general del paciente es útil, aunque es motivo de otro capítulo. Una boca séptica y fiebre pueden ser indicativas de neumonía o de mediastinitis que produzcan disnea. Un cuello grueso con adenopatías, edema, bocio, nos informa de un probable origen cervical o torácico

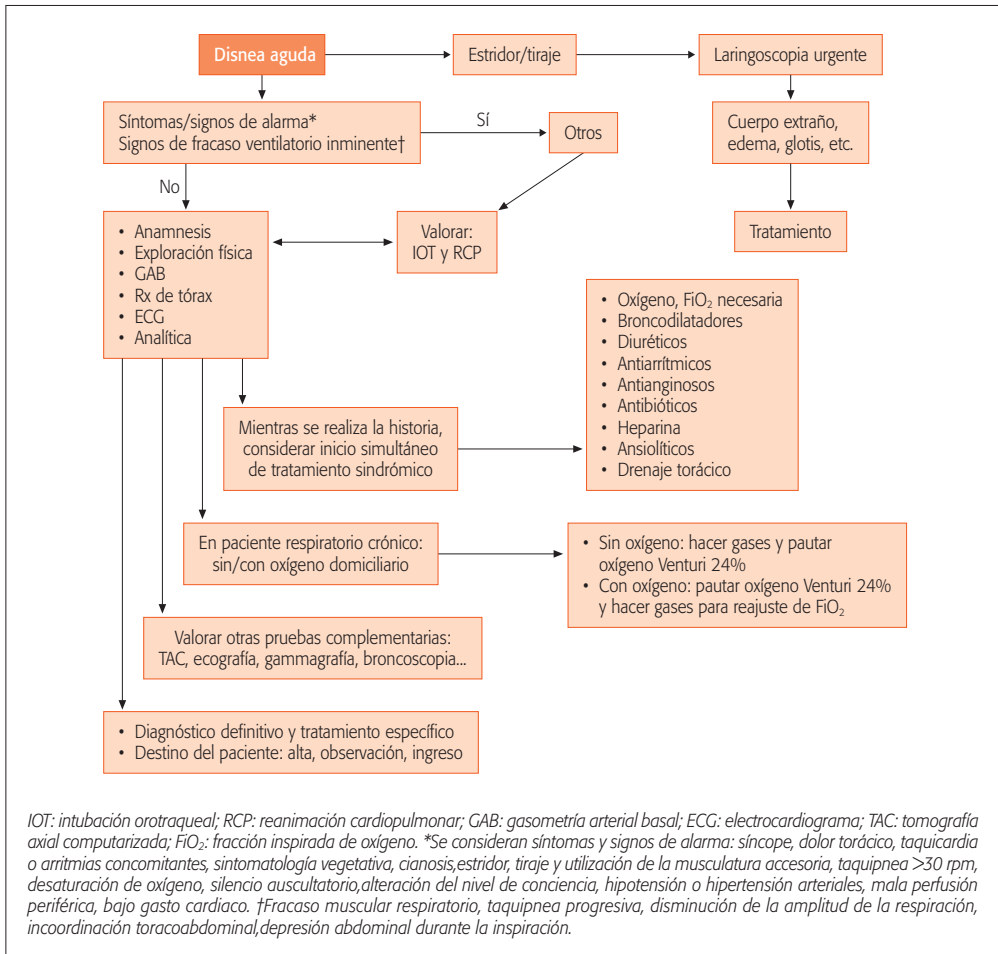


Figura 2. Algoritmo de actuación en el paciente con disnea aguda en Urgencias.

alto de su disnea (tráquea comprimida, vasos mediastínicos, tumores torácicos con adenopatías). Ingurgitación yugular por insuficiencia cardíaca. Atención al enfisema subcutáneo por crisis grave de asma, neumotórax o lesiones externas.

- Auscultación cardiorrespiratoria: soplos (valvulopatías), tonos arrítmicos, taqui o bradicárdicos por trastornos del ritmo (fibrilación, flúter, bloqueos), tercer ruido (fallo cardíaco), murmullo vesicular disminuido globalmente (enfisema, obesos) o unilateralmente (derrame, neumotórax), crepitantes húmedos basales (edema), unilaterales (neumonía), secos (fibrosis), roncus o sibilancias (EPOC, asma, insuficiencia cardíaca).

- Abdomen y extremidades: hepatomegalia y edema de pared abdominal y en sacro por fallo cardíaco derecho o congestivo, obesidad mórbida y su relación con hipoventilación. Edemas en extremidades, signos de trombosis venosa profunda y su relación con tromboembolismo pulmonar.
 - Examen psiquiátrico: los síndromes ansiosodepresivos pueden cursar con disnea además de diversas somatizaciones: algias diversas, parestesias. Suelen ser jóvenes con causas emocionales.
3. Pruebas complementarias: las pruebas básicas son analítica sanguínea (hemograma, bioquímica, dímero D), gasometría arterial o pulsioximetría,

electrocardiograma, radiografía de tórax y espirometría. Son exploraciones más complejas: TAC, broncoscopia, volúmenes pulmonares estáticos, difusión, ergometría, gammagrafía, ecocardiografía. Estas exploraciones pueden darnos el diagnóstico etiológico de la disnea, pero el problema surge cuando las pruebas complementarias son normales o inespecíficas. Clásicamente, uno de los grandes problemas clínicos es la rápida diferenciación entre disnea de origen pulmonar o cardiológica, pues a veces la clínica no es concluyente o no tenemos accesibilidad a exploraciones complejas. Para ello existen armas como el índice de diferenciación de la disnea ($DDI = PEF \times PaO_2 / 1.000$; donde PEF es el pico de flujo espiratorio en ml/seg)⁽⁸⁾. Valores por debajo de 13 aseguran, con una sensibilidad del 82% y especificidad del 74%, que la causa de disnea es pulmonar. La determinación del BNP también se ha empleado con éxito^(9,10) ya que se eleva en insuficiencia cardiaca y no en la EPOC ni asma descompensadas. Además, su cifra se correlaciona con el grado de disnea de la *New York Heart Association* (NYHA), con la recurrencia de infarto al año de otro previo, mortalidad a 6 meses y puede orientar hacia la necesidad de tratamiento hospitalario del paciente. La determinación de la fracción NTproBNP es probablemente más sensible⁽¹¹⁾, con muy alta sensibilidad y especificidad para insuficiencia cardiaca congestiva ($P < 0,001$) siendo un factor pronóstico en disnea aguda independientemente del mecanismo causante, habiéndosele correlacionado también con el fallo ventricular derecho secundario a tromboembolismo pulmonar⁽¹²⁾. En estos casos, un valor menor de 500 ng/L tiene un valor predictivo negativo de fenómenos adversos del 97%.

TRATAMIENTO

Siempre que sea posible debe intentarse un tratamiento etiológico, pero en numerosas ocasiones no disponemos de diagnóstico, y es preciso un tratamiento sintomático (Fig. 2). Las variadas causas de disnea pueden actuar desde diferentes mecanismos fisiopatológicos, que a la vez pueden ser comunes a causas diferentes. Realizaremos a continuación un enfoque fisiopatológico⁽¹⁾ del tratamiento de la disnea, ya que la aproximación etiológica se analiza en los capítulos correspondientes de este Manual.

Reducción de las demandas ventilatorias

El incremento de la ventilación (VE) se correlaciona con la magnitud de la disnea. Toda intervención que disminuya la ventilación o incremente la capacidad ventilatoria da lugar a una reducción de la disnea.

El entrenamiento muscular y la rehabilitación en la EPOC ha demostrado mejorar la capacidad aeróbica, reducir la ventilación y mejorar la eliminación de carbónico además de reducir la frecuencia respiratoria, incrementar el volumen corriente y mejorar la relación ventilación/perfusión. Los beneficios principales de la rehabilitación pulmonar son la reducción de la disnea de esfuerzo y mejorar la tolerancia al ejercicio. Un componente a tener en cuenta especialmente, pero no en todos los pacientes, es el entrenamiento de los músculos inspiratorios⁽¹³⁾. La asistencia ventilatoria durante el ejercicio también reduce la disnea y el trabajo de la respiración y mejora la tolerancia al ejercicio, aunque se precisan más estudios que definan su aplicabilidad en los programas de rehabilitación⁽¹⁴⁾.

La oxigenoterapia continua reduce el impulso ventilatorio central a través de los quimiorreceptores carotídeos, independientemente de la reducción de la acidosis metabólica. Además, mejora la función ventilatoria muscular, siendo necesario menor estímulo eferente para un mismo nivel de ventilación. Los suplementos de oxígeno durante el ejercicio mejoran la disnea proporcionalmente a la reducción de la ventilación y del lactato sanguíneo, tanto en pacientes con EPOC como en enfermedad pulmonar intersticial. Estudios con Helio parecen reducir la resistencia del flujo aéreo, provocando menos trabajo respiratorio, además de reducir la hiperinsuflación, mejorando la capacidad de ejercicio⁽¹⁴⁾.

Otras formas de disminuir las demandas ventilatorias son alterando la percepción central y distorsionando las aferencias al sistema nervioso central. Determinados fármacos consiguen el primer efecto: los opiáceos se han utilizado en disnea aguda especialmente en pacientes terminales, mediante administración inhalada (aerosolización de 5-10 mg/4 h) e intravenosa⁽¹⁵⁾. Los ansiolíticos deprimen la respuesta ventilatoria hipóxica e hipercápnic y alteran la respuesta emocional a la disnea. Actualmente, dada la alta prevalencia de ansiedad en los pacientes respiratorios, es razonable realizar un ensayo terapéutico con ansiolíticos de forma individualizada, especialmente en aquellos con ataques de pánico. En teoría, podría

reducir la disnea suprimiendo las fibras C del epitelio bronquial. La aplicación de aire frío en la cara y mucosa nasal estimulan mecanorreceptores que envían sus aferencias a través del nervio trigémino y reducen la disnea. La aplicación de vibración sobre los músculos intercostales durante la espiración distorsiona las aferencias disminuyendo la disnea en la EPOC grave. El uso de ventilación mecánica con presión podría mejorar más la disnea que con volumen, a través del estímulo de receptores de flujo situados en la tráquea. Los anestésicos inhalados ("caínas" en general) han conseguido reducir la disnea en asmáticos bloqueando receptores pulmonares. Otro fármaco en estudio es la furosemida inhalada⁽¹⁴⁾.

En la EPOC los broncodilatadores, cirugía de reducción de volumen y bullectomía, reducen la hiperinsuflación dinámica, mejoran la capacidad inspiratoria y disminuyen la demanda ventilatoria. Similar resultado tienen los corticoides en enfermedad intersticial.

Reducción de impedancias

Ya sea reduciendo la hiperinsuflación o la resistencia de la vía aérea. La presión positiva continúa en la vía aérea (CPAP), a un nivel justo por debajo de la presión espiratoria final en la vía aérea del paciente (auto PEEP), consigue reducir la disnea en la EPOC ya que contrabalancea los efectos de la hiperinsuflación dinámica en los músculos inspiratorios y además reduce la disociación neuromecánica (o central-periférica). Las intervenciones dirigidas a disminuir la broncoconstricción, edema e inflamación, reducirán la resistencia al flujo aéreo. Para ello se emplean los broncodilatadores y antiinflamatorios (véase capítulo correspondiente). La furosemida aerosolizada^(14,15) inhibe la tos, previene el broncoespasmo y tiene efectos broncodilatadores. Otro efecto potencial es la reducción del edema pulmonar con disminución y, secundariamente, del esfuerzo respiratorio. Las dosis estudiadas oscilan entre 20 y 40 mg aerosolizados, que podrían ser efectivos para reducir la disnea de pacientes con cáncer avanzado y en la EPOC, aunque la evidencia es todavía baja.

Mejora de la función muscular

La disnea se relaciona con la fatiga muscular, ya que un músculo fatigado precisa mayor impulso ventilatorio central para conseguir una ventilación similar. El hallazgo de que un alto porcentaje de pacientes con

EPOC sufren bajo peso y tienen poca masa muscular ha impulsado las medidas de repleción nutricional con suplementos dietéticos, e incluso se considera el índice de masa corporal uno de los factores implicados en la supervivencia de pacientes con EPOC. Otras medidas que mejoran la función muscular son: el entrenamiento muscular inspiratorio, el aprendizaje de posiciones corporales funcionalmente ventajosas (hacia delante) para favorecer la presión abdominal, la ventilación mecánica no invasiva como medida de descanso muscular y minimizar el uso de corticoides para evitar los efectos musculares adversos.

Alteración de la percepción central

La disnea como síntoma es subjetiva y dependiente de factores psicológicos, emocionales, educacionales, etc. Basados en este aspecto se han desarrollado estrategias que tratan de modificar la percepción individual de la disnea: educación acerca de la naturaleza de la enfermedad y su tratamiento, especialmente en pacientes con asma; aproximación cognitiva-conductual para modular la respuesta afectiva al síntoma; desensibilización a la disnea mediante entrenamiento con ejercicio; fármacos de acción central, como opiáceos y ansiolíticos.

ESCALAS DE MEDICIÓN DE DISNEA

La subjetividad del síntoma hace difícil su medición y su comparación entre sujetos, por lo que es necesario cuantificarla mediante herramientas diseñadas para tal fin. Existen 3 tipos de instrumentos de medida: 1) índices de cuantificación de disnea durante las actividades de la vida diaria; 2) escalas clínicas que valoran la disnea durante el ejercicio; y 3) cuestionarios de calidad de vida. Si comparamos varias escalas de medición de disnea en la EPOC⁽¹⁶⁾, encontramos que los índices de disnea clínica (MRC y CRQ) tienen una buena correlación con la capacidad funcional y entre sí, mientras que las escalas psicofísicas (escala analógica visual y escala de Borg), conservando buena correlación entre ellas, no se correlacionan con la capacidad funcional y no son recomendables en la medición de la disnea de las actividades diarias.

Cuantificación de disnea durante las actividades de la vida diaria

La escala de disnea del *Medical Research Council*⁽¹⁷⁾ (Tabla 4) es la escala recomendada por la

TABLA 4. Algunas escalas de disnea.

| MRC | NYHA | Escala de BORG (modificada) |
|---|---|--|
| 0: No sensación de falta de aire al correr en llano o subir cuestras | <ul style="list-style-type: none"> Clase I: Ausencia de síntomas con la actividad habitual Clase II: Síntomas con la actividad moderada Clase III: Síntomas con escasa actividad Clase IV: Síntomas en reposo | 0: Nada de nada |
| 1: Sensación de falta de aire al correr en llano o subir cuestras | | 0,5: Muy, muy ligera (apenas apreciable) |
| 2: Anda más despacio que las personas de su edad en llano por falta de aire o tiene que parar para respirar cuando anda a su propio paso en llano | | 1: Muy ligera |
| 3: Para a respirar después de andar unos 100 m o tras pocos minutos en llano | | 2: Ligera |
| 4: La falta de aire le impide salir de casa o se presenta al vestirse o desnudarse | | 3: Moderada |
| | | 4: Algo intensa |
| | | 5: Intensa |
| | | 6: Entre 5 y 7 |
| | | 7: Muy intensa |
| | | 8: Entre 7 y 9 |
| | | 9: Muy, muy intensa (casi máxima) |
| | | 10: Máxima |

MRC: Medical Research Council; NYHA: New York Heart Association.

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para las enfermedades obstructivas. El diagrama de coste de oxígeno (DCO)⁽¹⁸⁾ es una escala analógica visual, que consta de una línea vertical de 100 mm, con 13 actividades representadas a los lados, ordenadas según su coste de oxígeno respecto a calorías gastadas. El sujeto debe señalar un punto justo por encima de la actividad que le produce disnea, que se cuantifica midiendo la distancia en milímetros desde el cero hasta ese punto. Tanto la escala del MRC como el DCO son sencillas y muy prácticas, pero tienen como limitación que solo se centran en la magnitud de la tarea.

El índice de disnea basal de Mahler⁽¹⁹⁾ es, sin embargo, una escala multidimensional que mide 3 magnitudes de la disnea en un momento determinado: la dificultad de la tarea, la intensidad del esfuerzo y el deterioro funcional. Cada una de ellas se valora de 0 (nula) a 4 (muy intensa) y la suma total da una puntuación que oscila entre 0 y 12.

Los cambios experimentados en el índice de disnea basal se miden con el índice de disnea transicional de Mahler⁽²⁰⁾, siendo el rango entre -3 y +3 y 0 = sin cambios.

El cuestionario respiratorio corto (UCSDQ) de San Diego mide la disnea durante 21 actividades diferentes en una escala de 6 puntos⁽²¹⁾.

La *New York Heart Association* (NYHA) recomienda su escala para medir disnea y definir la capacidad funcional (clase funcional de la NYHA) del paciente con insuficiencia cardíaca⁽²²⁾.

Escalas clínicas que valoran la disnea durante el ejercicio

La escala analógica visual⁽²³⁾ consiste en una línea horizontal o vertical de 100 mm donde el paciente marca su disnea, siendo los extremos no disnea (valor 0) y máxima disnea (valor 100).

La escala de Borg modificada⁽²⁴⁾ consta de 12 niveles numéricos de disnea (entre 0 y 10 puntos) con descriptores verbales para cada uno de ellos. Es la recomendada por SEPAR durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Cuestionarios de calidad de vida

Son objeto de otro capítulo de este manual. Miden de forma mucho más amplia diversas dimensiones de la enfermedad y las limitaciones que esta produce en el paciente, no obstante están diseñadas para evaluar poblaciones, no individuos, y su uso en la práctica clínica está limitado a trabajos de investigación. Los más importantes para nosotros son los cuestionarios específicos de enfermedad respiratoria: el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) y el cuestionario de percepción de salud en enfermedad respiratoria crónica (CRQ).

Con frecuencia la disnea afecta la conducta y la funcionalidad del paciente. Hay dos escalas desarrolladas para analizar el impacto de la enfermedad respiratoria en el estado funcional del día a día: cuestionario de disnea y estatus funcional pulmonar (PFSDQ) que mide ambos aspectos independientemente⁽²⁵⁾; y la escala de estatus funcional pulmonar (PFSS)⁽²⁶⁾ que

mide funciones mentales, físicas y sociales del paciente con EPOC.

DISNEA EN SITUACIONES CONCRETAS

Disnea en el individuo sano

Todas las personas normales pueden experimentar disnea en alguna ocasión. De forma experimental se ha demostrado que, cuando la ventilación alcanza el 40% de la ventilación voluntaria máxima, se produce disnea. Probablemente es un mecanismo protector ante esfuerzos demasiado altos. De este modo, el significado patológico de la disnea es inversamente proporcional a la intensidad de la actividad que la provoca.

Durante el embarazo la mayoría de las gestantes experimentan disnea. Es normal cuando no es progresiva, no es aguda, ni va acompañada de disnea paroxística nocturna, síncope, dolor torácico, sibilancias, cianosis, soplos intensos, etc.

El anciano también puede presentar disnea de forma fisiológica por desentrenamiento muscular, por envejecimiento del aparato respiratorio con caída de flujos aéreos y por limitación cardiocirculatoria. El ciclo: disnea-reducción en la actividad-descondicionamiento-mayor disnea, es bien conocido y contribuye al declive funcional normal del envejecimiento. No obstante, se debe ser cauto al interpretar la disnea, ya que en numerosas ocasiones coexiste con pluripatología responsable.

Disnea psicógena

Es una causa muy frecuente de disnea y en muchas ocasiones su diagnóstico es por exclusión. Etiquetar de este modo la disnea de un paciente es muy delicado por las implicaciones que se derivarán de ello. Hay características que nos orientarán en este sentido, como determinados rasgos de personalidad, otros síntomas asociados (parestias, tetanización por hipocapnia secundaria a hiperventilación), pobre relación con esfuerzos, mejora con ansiolíticos o alcohol, etc.

Disnea en la EPOC y valor pronóstico

La disnea es síntoma más relevante de estos pacientes y el que más altera su calidad de vida. La graduación de la disnea expresa mejor que el FEV₁ la discapacidad física de los pacientes con EPOC y tiene una relación más estrecha con los test de calidad de vida y las pruebas de ejercicio, por lo que obliga a ser

evaluada con otros sistemas. Los mecanismos responsables de la disnea de esfuerzo en EPOC son múltiples: entre los más significativos figuran la función muscular respiratoria ineficaz, el aumento del impulso ventilatorio, las alteraciones ventilación/perfusión, la hiperinsuflación pulmonar dinámica⁽²⁷⁾ y aspectos psicológicos, pero la capacidad de ejercicio es determinada solo parcialmente por el estado de función pulmonar basal. La escala MRC es la recomendada por SEPAR por su sencillez y relación con las tareas diarias, además, se relaciona mejor con la calidad de vida que las variables funcionales y predice mejor que ellas la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos. La disnea medida con la escala MRC puede ser predictora de supervivencia⁽²⁸⁾. El índice multidimensional BODE como predictor de hospitalización y mortalidad incluye la disnea entre sus variables. En general, las escalas clínicas (MRC y cuestionario de percepción de salud en enfermedades respiratorias crónicas) son las únicas que guardan relación con el grado de discapacidad⁽¹⁶⁾. El test de marcha de 6 minutos es muy sencillo de realizar, y accesible en cualquier medio. Es un buen instrumento para evaluar la capacidad de trabajo y de disnea desencadenada por actividades de la vida diaria en pacientes con EPOC. La distancia recorrida se predice bien por el valor del MRC, y solo un 45% por las pruebas de función pulmonar basales. Durante el test debe monitorizarse la desaturación de oxígeno ya que se correlaciona bien con la disnea crónica del paciente.

La disnea, dependiendo de su severidad, tiene un peso pronóstico importante en la mortalidad de origen respiratorio en pacientes EPOC, variando esta a 5 años desde un 40 a un 70%. La categorización de pacientes con EPOC en base al nivel de disnea resulta discriminar mejor la supervivencia a 5 años, que según los criterios de la ATS⁽²⁹⁾.

La disnea es un importante factor en la clasificación de la gravedad de la EPOC, tanto para la guía GOLD (medida en la escala mMRC) como la GesEPOC (incluida en el BODE).

No existen claras evidencias pronósticas en otros procesos distintos de la EPOC.

Disnea en asma

La disnea del paciente asmático no se correlaciona bien con el grado de obstrucción respiratoria medido en la espirometría⁽³⁰⁾. La forma de percibir la disnea no puede inferirse de antemano y tiene repercusiones

importantes, entre otras, en la utilización de recursos médicos y en la calidad de vida de los pacientes. Así, un elevado porcentaje de asmáticos no percibe de forma adecuada la obstrucción bronquial aguda ni la disnea, algo que sería condición *sine qua non* de los programas de automanejo del asma. Por el contrario, una sobrepercepción puede ir asociada a sobremedicación. El método más sencillo de conocer cómo es dicha percepción consiste en calcular el cambio de disnea (en la escala de Borg) durante una prueba de provocación bronquial.

Para la cuantificación de disnea, la GINA (*Global Initiative for Asthma*) recomienda el empleo de escalas analógicas visuales.

BIBLIOGRAFÍA

- American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 321-40.
- Evans KC, Banzett RB, Adams L, McKay L, Frackowiak RSJ, Corfield DR. BOLD fmri identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol.* 2002; 88: 1500-11.
- Scano G, Ambrosino N. Pathophysiology of dyspnea. *Lung.* 2002; 180: 131-48.
- De Peuter S, Van Diest I, Lemaigre V, Verleden G, Demedts M, Van den Bergh O. Dyspnea: the role of psychological processes. *Clin Psychol Rev.* 2004; 24: 557-81.
- De Miguel Díez J, Nieto Barbero MA, Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M, Álvarez-Sala Walter JL. Disnea. En: Villasante C, ed. *Enfermedades respiratorias*. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2002. p. 143-52.
- Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest.* 2000; 117: 205-25.
- Fishman AP. Evaluación del paciente pulmonar con síntomas y signos respiratorios. En: Fishman AP, ed. *Tratado de Neumología*. 2ª ed. Barcelona: Doyma; 1991. p. 287-338.
- Ailani RK, Ravakhah K, DiGiiovine B, Jacobsen G, Thaw Tun, Epstein D, West BC. Dyspnea differentiation index. *Chest.* 1999; 116: 1100-4.
- Collins SP, Ronan-Bentle S, Storrow AB. Diagnostic and prognostic usefulness of natriuretic peptides in emergency department patients with dyspnea. *Ann Emerg Med.* 2003; 41: 532-45.
- Conklin B. B-type natriuretic peptide: a new measurement to distinguish cardiac from pulmonary causes of acute dyspnea. *J Emerg Nurs.* 2005; 31: 73-5.
- Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 948-54.
- Baggish AL, Roland RJ, Januzzi JL. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2008; 101 (Suppl): 49A-55A.
- Ambrosino N, Vaghegghini G. Is there any treatment other than drugs to alleviate dyspnea in COPD patients? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006; 1: 355-61.
- American Thoracic Society. An Official American Thoracic Society Statement: Uptodate on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 435-52.
- Kallet RH. The role of inhaled opioids and furosemide for the treatment of dyspnea. *Respir Care.* 2007; 52: 900-10.
- Ruiz de Ocaña Lacasta JM, Puente Maestu L, Rodríguez Hermosa JL, Talay Martí E, Cubillo Marcos JM. Comparación de varias escalas de medición para valorar la disnea en las actividades diarias en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36: 25-8.
- Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *BMJ.* 1959; 1: 257-66.
- McGavin CR, Artvinli M, Naoe H. Dyspnea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *BMJ.* 1978; 2: 241-3.
- Mahler DD, Weinberg C, Wells, Feinstein A. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-8.
- Mahler D, Rosiello R, Harver A, Lentine T, McGovern J, Daubenspeck J. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychological measurements of respiratory sensation in obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 1229-33.
- Eakin EG, Sassi-Dambron DE, Ries AL, Kaplan RM. Reliability and validity of dyspnea measures in patients with obstructive lung disease. *Int J Behav Med.* 1995; 2: 118-34.
- The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9ª ed. Boston: Little, Brown & Co; 1994. p. 253-6.
- Gift AG. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehab Nurs.* 1989; 14: 313-25.
- Borg G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion. *Wenner-Gren Center International Symposium* 1976. Series 28: 39-47.
- Lareau S, Carrieri-Kohlman V, Janson-Bjerklie S, Roos PJ. Development and testing of the Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire (PFSDQ). *Heart Lung.* 1994; 23: 242-50.
- Weaver TE, Narsavage GL. Physiological and psychological variables related to functional status in COPD. *Nurs Res.* 1992; 41: 286-91.

27. Gallego MC, Samaniego J, Alonso J, Sánchez A, Carrizo S, Marín JM. Disnea en la EPOC: relación de la escala MRC con la disnea inducida en las pruebas de marcha y de ejercicio cardiopulmonar máximo. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38: 112-6.
28. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med.* 2008; 102(Suppl 1): S27-35.
29. Macario Casanova C, García-Talavera Martín I, de Torres Tajés JP. La disnea en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41(Supl 3): 24-32.
30. Laviates MH, Matta J, Tiersky LA, Natelson BH, Bielory L, Cherniack NS. The perception of dyspnea in patients with mild asthma. *Chest.* 2001; 120: 409-15.

Dolor torácico

M.V. Hidalgo Sanjuán, M.C. Vera Sánchez, L. Piñel Jiménez, A. Ruiz Martín

INTRODUCCIÓN

El dolor torácico se define como toda sensación álgica localizada en la zona situada entre el diafragma y la fosa supraclavicular. Es una de las causas más frecuentes de consulta médica, pues habitualmente despierta preocupación en el que lo sufre, además del padecimiento que de por sí proporciona. Tiene una significación en extremo diversa, siendo unas veces consecutivo a pequeñas afecciones intrascendentes, mientras que en otras es expresión de procesos de extrema severidad. Ofrece determinadas características de calidad, localización, irradiación, momento de aparición y exacerbación que, valoradas conjuntamente con el resto del cuadro clínico, ayuda a orientar el diagnóstico en un determinado sentido. Además de las características del dolor, son importantes la edad, los antecedentes familiares y personales, así como los factores de riesgo cardiovascular (sexo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes, tabaco, alcohol y obesidad), de TEP y de enfermedad digestiva. Por estos motivos es fundamental una detallada anamnesis y una correcta exploración física, que nos encamine a diferenciar las causas potencialmente graves, que necesitan un tratamiento inmediato, de aquellas otras patologías que no lo necesitan y cuya sospecha errónea de un proceso potencialmente peligroso puede dar lugar a consecuencias psicológicas y económicamente negativas para el enfermo y la sanidad^(1,2).

Se estima que el dolor torácico representa del 5-15% de las consultas que acuden a Urgencias. La

causa más frecuente es el dolor de características osteomuscular (42,86%), seguido de la etiología cardiovascular (23,8%) y la pleuropulmonar (19,04%), siendo el resto de origen psicógeno y de otras entidades por idéntica dependencia metamérica (C3-T12)⁽³⁾.

CAUSAS DE DOLOR TORÁCICO

Las principales causas de dolor torácico están recogidas en la Tabla 1.

1. Causas cardiovasculares

1.1. Dolor coronario

Siempre han de valorarse la edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, hiperlipemia, tabaquismo, consumo de cocaína, antecedentes familiares y estado postmenopáusico en la mujer.

El dolor generalmente es retroesternal y se puede irradiar a ambos músculos pectorales y al cuello. A veces es referido solo a la mandíbula, cuello, codos, las muñecas o al epigastrio. Suele ser de comienzo súbito e intensidad progresiva variable, siendo muy intenso en el infarto agudo de miocardio (IAM). La duración suele ser menor de 10 minutos en el angor típico, de unos 20 minutos en el angor prolongado y de más de 40 minutos en el IAM. Es de carácter opresivo, transfixiante, constrictivo y se suele acompañar de sensación de muerte inminente. Nunca pulsátil ni como "pinchazos". Los factores desencadenantes son el estrés físico o mental, el frío, la ingesta y, en general,

TABLA 1. Causas de dolor torácico.**1. Cardiovasculares****1.1. Isquémicas**

- Síndrome coronario agudo (IAM y Angina)*
- Miocardiopatía hipertensiva.
- Anemia-hipoxemia grave.
- Taquiarritmias.
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

1.2. No isquémicas

- Disección aórtica*
- Pericarditis*
- Prolapso mitral
- Rotura de cuerdas tendinosas
- Miocardiopatías
- Fibrilación auricular

2. Pleuropulmonares y mediastínicas

- Tromboembolismo pulmonar (infarto pulmonar)*
- Neumotórax*
- Neumonías*
- Mediastinitis aguda*
- Enfisema mediastínico
- Tumores mediastínicos
- Traqueobronquitis
- Pleuritis
- Derrame pleural
- Tumor pleuropulmonar
- Metástasis pleurales
- Broncoespasmo severo
- Hipertensión pulmonar

3. Osteomusculares

- Fracturas costales
- Distensiones musculares
- Metástasis costales o vertebrales.
- Cervicoartrosis
- Hernias discales
- Costocondritis (síndrome de Tietze)

4. Digestivas

- Espasmos esofágicos
- Rotura esofágica
- Úlcus gastroduodenal
- Distensión gástrica
- Patología abdominal (colecistitis, perforación de víscera hueca, pancreatitis)

5. Psicológicas y funcionales

- Depresión
- Ansiedad
- Simulación
- Síndrome de Da Costa o dolor de mama izquierda

* Causas potencialmente mortales.

cualquier circunstancia que aumente el consumo de oxígeno por el miocardio. Se alivia con el reposo y la toma de nitratos por vía sublingual o intravenosa.

Suele acompañarse de cortejo vegetativo (náuseas, vómitos, palidez, sudoración, piloerección), así como de ansiedad, debilidad y palpitaciones. Ocasionalmente tiene características atípicas, como puede ser la localización epigástrica (como ardor) o manifestarse solo como disnea, siendo estas presentaciones atípicas más frecuentes en mujeres que en varones.

En la exploración física podemos encontrar un tercer ruido por fallo del ventrículo izquierdo, un soplo que nos sugiera valvulopatía aórtica o miocardiopatía hipertrófica, o un soplo de insuficiencia mitral por disfunción del músculo papilar^(2,4).

1.2. Dolor pericárdico

La pericarditis generalmente aparece en el contexto de una infección respiratoria aguda de vías altas y, con menos frecuencia, es expresión de una enfermedad sistémica, neoplasia o tuberculosis⁽⁵⁾.

El dolor suele instaurarse de una forma relativamente rápida, aunque no tan brusca como el dolor del IAM. Su duración es prolongada (en general de varios días), se localiza en la región precordial o retroesternal y se puede irradiar al cuello, la espalda, el hombro y el brazo izquierdo; es muy característica su irradiación a la región supraclavicular y a la zona de los trapecios debido a la afección de los nervios frénicos que atraviesan el diafragma. El dolor suele aumentar de intensidad con la inspiración, los movimientos torácicos, el decúbito y la tos, y suele mejorar en sedestación con el tronco inclinado hacia delante. Aunque el dolor torácico propio de la pericarditis es bastante característico, no permite, por sí solo, establecer el diagnóstico. El signo característico y patognomónico de la pericarditis aguda es el roce pericárdico, el cual se ausculta en un 60-85% de los casos, aproximadamente. Su presencia permite establecer con seguridad el diagnóstico de pericarditis aguda, pero su ausencia no lo descarta.

Cuando la pericarditis cursa con derrame importante, pueden aparecer signos de taponamiento cardíaco. Los signos clínicos de taponamiento consisten en ingurgitación yugular, hepatomegalia, pulso arterial paradójico (descenso de la presión arterial sistólica > 10 mmHg con la inspiración durante la respiración espontánea) y, en los casos severos, hipotensión arterial y *shock*. Ninguno de estos signos es patognomónico de taponamiento, pero su presencia (en especial el pulso paradójico) obliga a descartarlo, sobre todo

cuando no hay signos concomitantes de insuficiencia cardíaca izquierda (excepcionalmente presentes en el taponamiento)⁽⁶⁾.

1.3. Dolor de disección aórtica

La disección aórtica afecta a pacientes entre la quinta y séptima décadas de la vida, siendo más frecuente en varones (3/1). En menores de 40 años la frecuencia es similar en ambos sexos, debido a la mayor frecuencia en mujeres durante el tercer trimestre del embarazo. La HTA es encontrada en el 80% de los casos, siendo el segundo factor predisponente en importancia. Otros factores predisponentes son anomalías congénitas de la válvula aórtica, trastornos hereditarios del sistema conectivo (síndrome de Marfan) o traumatismos.

El síntoma más frecuente es el dolor severo, de comienzo súbito, de carácter desgarrante, de tipo pulsátil, migratorio, siguiendo el sentido de la disección, localizado en la cara anterior del tórax, cuello y mandíbula cuando la disección ocurre en la aorta proximal, o localizado en la zona interescapular y el abdomen si la disección es distal. No disminuye de intensidad con los cambios de postura ni con los movimientos, pero aumenta de intensidad con los cambios de presión torácica. Según progrese la disección, el dolor puede ir acompañado de cortejo vegetativo, síncope, fallo cardíaco debido a insuficiencia aórtica severa (en disecciones proximales), accidente vascular cerebral, paraparesia por isquemia medular, dolor abdominal por isquemia de vísceras abdominales, signos de *shock* hipovolémico o taponamiento cardíaco⁽⁷⁾.

En la exploración física de estos pacientes es importante palpar los pulsos centrales y periféricos para detectar ausencia o asimetría de pulsos, así como valorar las diferencias tensionales en las extremidades⁽⁸⁾.

2. Causa pleuropulmonares y mediastínicas

2.1. Dolor pleurítico

En el aparato respiratorio solo hay terminaciones nerviosas sensitivas en tráquea, pleura parietal, mediastino, grandes vasos sanguíneos y fibras aferentes peribronquiales. La pleura visceral es insensible al dolor. Las fibras nerviosas que transmiten los impulsos dolorosos de la pleura parietal son ramas de los nervios intercostales salvo a nivel de la porción

de la pleura que reviste la cúpula diafragmática en la que los estímulos se proyectan por el nervio frénico, mientras que los generados en la parte periférica del diafragma lo hacen por el 5º y 6º nervios intercostales. El dolor pleural aparece cuando la pleura es asiento de un proceso patológico inflamatorio o de otra índole primitivamente pleural (pleuritis, neumotórax, neoplasias) o propagado a la pleura desde el pulmón (neumonías, infarto pulmonar), por lo que en función de la causa subyacente, se pueden encontrar otros síntomas, como pueden ser disnea, tos y expectoración, fiebre, etc.

El dolor de tipo pleurítico suele ser punzante, de localización a punta de dedo, a veces intermitente, se agrava con la respiración profunda, con la tos, el estornudo y a veces con el bostezo y la risa. Cuando se afecta la porción central de la pleura diafragmática, el dolor se proyecta en sentido ascendente hacia el hombro y el cuello de ese mismo lado, mientras que la afectación de la porción periférica de la pleura diafragmática crea un dolor localizado a lo largo del reborde costal con irradiación hacia la mitad homolateral del epigastrio. También puede ser de localización retroesternal en las mediastinitis, neumomediastino y en los tumores, pero suele tener un carácter sordo y constante y apenas se modifica con los movimientos respiratorios.

La exploración física guarda relación con la causa desencadenante, podemos encontrar asimetría en los movimientos torácicos o desplazamiento contralateral de la tráquea en caso de neumotórax. En la auscultación respiratoria hay hipoventilación en caso de neumotórax o derrame pleural, crepitantes o soplo tubárico si la causa es una neumonía o un infarto pulmonar y roce pleural en caso de pleuritis. En la mediastinitis aguda se puede oír un ruido crujiente en la parte anterior del tórax, sincrónico con la sístole (signo de Hamman).

Especial atención debemos tener con los pacientes que presentan un neumotórax a tensión ya que, si no colocamos un drenaje urgente, puede llevar al enfermo a la muerte. Además del dolor torácico, suelen presentar disnea y con frecuencia enfisema subcutáneo, desplazamiento de las estructuras laríngeas hacia el lado contrario, asimetría de los movimientos respiratorios con hipomovilidad del hemitórax afecto, abolición del murmullo vesicular a la auscultación y timpanismo a la percusión^(9,10).

2.2. Dolor tromboembólico

Debemos sospechar un tromboembolismo pulmonar (TEP) cuando hay factores de riesgo como inmovilidad prolongada, intervención quirúrgica reciente, toma de anticonceptivos, obesidad, antecedente de neoplasia y síntomas y signos de trombosis venosa profunda. El dolor torácico debido a TEP depende en gran medida de la extensión de la embolia. En el embolismo pulmonar masivo el dolor es retroesternal, opresivo y se acompaña de disnea, cianosis e inestabilidad hemodinámica, por lo que puede confundirse con el coronario. El 30% de los TEP producen infarto pulmonar, el cual se manifiesta por dolor de tipo pleurítico por irritación de la pleura, de comienzo agudo, acompañado a veces de disnea, fiebre y tos con expectoración hemoptoica.

A la exploración y como consecuencia del dolor es visible la disminución de la movilidad del hemitórax afecto, encontrando en la auscultación crepitantes en la zona del infarto o ligera disminución del murmullo vesicular. En la auscultación cardíaca podemos oír un soplo sistólico de eyección en el foco pulmonar y un desdoblamiento amplio del segundo tono, indicativo de hipertensión pulmonar y fallo grave del ventrículo derecho en el embolismo masivo. Nunca se debe olvidar la exploración de las extremidades inferiores en busca de signos de trombosis venosa profunda en los pacientes en los que la sospecha clínica orienta hacia un TEP⁽¹¹⁾.

2.3. Dolor por hipertensión pulmonar

Tanto la hipertensión pulmonar primaria y otras patologías que cursan con distensión de la arteria pulmonar, como el cor pulmonale, la estenosis mitral y el síndrome de Eisenmenger, se manifiestan con dolor torácico, que los enfermos suelen referir como sensación de opresión o "apretamiento en el tórax". El dolor está por lo general ausente en reposo y aparece durante el esfuerzo, es subesternal y se asocia con disnea (60-98%), que también desaparece rápidamente cuando el ejercicio se detiene. Otros síntomas acompañantes son la fatiga en el 75%, edemas en extremidades inferiores en el 33% de los casos y, en caso de hipertensión pulmonar primaria, suele haber fenómeno de Raynaud en un 10% de los pacientes. Se piensa que puede ser debido a la presión e isquemia del ventrículo derecho. Por sus características, a menudo se confunde con la angina clásica⁽¹⁰⁾.

2.4. Dolor por traqueítis o traqueobronquítis

El dolor originado en la tráquea y grandes bronquios en general es de carácter punzante, tiene una localización retroesternal y suele producir una sensación molesta más que un dolor incapacitante. Empeora con la tos y se asocia frecuentemente a síntomas de bronquitis. El aire frío puede ser intolerable.

3. Dolor osteomuscular

Es el tipo más frecuente de dolor torácico. Sus causas más frecuentes son la osteocondritis (síndrome de Tietze) y la artrosis cervicodorsal. Suele ser de tipo punzante, con frecuencia precordial y suele aumentar con los movimientos de la caja torácica y con la palpación sobre la zona afecta. El dolor osteomuscular también se ve agravado por la respiración por lo que puede ser confundido con el dolor pleurítico. Rara vez es intenso e incapacitante, mejorando con ciertas posturas, el calor, analgésicos y el reposo. En caso de fractura costal, la historia clínica nos informará sobre los antecedentes de caída, lesión o traumatismo; a la palpación suele haber hipersensibilidad puntual y crepitación de la zona afecta y se confirma con la realización de una radiografía de tórax. Si el dolor es producido por metástasis en una vértebra torácica, la extensión del dolor suele ser simétrica y bilateral, mientras que el dolor producido por un herpes zoster sigue de manera característica el recorrido de un nervio intercostal.

Mención particular tiene el dolor producido por el **tumor de Pancoast** (tumor del surco superior, que suele dar lugar a la destrucción de uno o más arcos posteriores de las tres primeras costillas y de las apófisis transversas adyacentes), ya que se caracteriza por dolor a lo largo de la distribución de la VIII raíz cervical y la I y II torácicas, síndrome de Horner y atrofia de los músculos de la mano. En la radiografía de tórax es característico observar una opacidad homogénea en el vértice pulmonar (Fig. 1)⁽⁹⁾.

4. Dolor de causa digestiva

4.1. Dolor esofágico

El dolor del espasmo esofágico es la causa extracardíaca más confundida con el dolor de origen isquémico, debido a que tanto el esófago como la vesícula biliar comparten las mismas fibras sensitivas que el corazón. Además, es frecuente que el espasmo esofágico se



Figura 1. Radiografía de tórax: Tumor de Pancoast.

alivie con fármacos antianginosos, como el nifedipino o la nitroglicerina sublingual, lo que aumenta todavía más la confusión entre estos dos cuadros⁽¹²⁾.

El dolor esofágico es de localización retroesternal e intensidad variable, es urente, con sensación de quemazón y a veces opresivo, puede irradiarse hacia la parte superior del tórax, el cuello, los hombros y los brazos. Lo puede desencadenar la ingesta de alimentos ácidos o picantes, el alcohol, las bebidas frías, la deglución y el estrés psicológico en el momento de la ingesta. Suele aliviarse con antiácidos. Cuando la causa del dolor es el reflujo gastroesofágico, la pirosis es un síntoma acompañante constante.

Especial atención debemos prestar a la coexistencia de dolor torácico agudo, vómitos y enfisema subcutáneo (tríada de Mackler) que es indicativo de perforación esofágica⁽²⁾.

5. Dolor psicógeno o funcional

Hasta un 10% de los pacientes que acuden a los servicios de urgencia con dolor retroesternal agudo padecen ansiedad u otras alteraciones emocionales. Suele ser de localización inframamaria, referido a menudo al hemitórax izquierdo, dura más de 30 minutos y puede simular cualquier perfil de los descritos. En general, debido al nerviosismo, se acompaña de disnea e hiperventilación. No es raro que el dolor torácico se asocie a manifestaciones de inestabilidad vasomotora, como hipersecreción palmar, sofocación y taquicardia. Su intensidad y duración es variable, no limita la capacidad de ejercicio ni interrumpe el sueño,

se alivia con medidas que disminuyen la ansiedad y el estrés (relajación y ansiolíticos).

El diagnóstico de dolor psicógeno debe hacerse después de excluir todas las causas orgánicas. El electrocardiograma (ECG) de estos pacientes puede ser difícil de interpretar si hay hiperventilación que provoca alteraciones del segmento ST y la onda T^(2,12).

ACTITUD ANTE UN PACIENTE CON DOLOR TORÁCICO (Fig. 2)

Depende de los medios disponibles en el lugar donde el paciente sea atendido inicialmente. Tanto en Atención Primaria como en las Urgencias de los hospitales, la actuación inicial debe ir dirigida a diferenciar las causas potencialmente graves, que requieren un tratamiento inmediato, de las etiologías que no lo necesitan (Tabla 1). En la mayoría de los casos esto puede realizarse con una anamnesis y una exploración física adecuadas, junto a unas exploraciones complementarias básicas (radiografía de tórax y ECG, fundamentalmente)⁽¹³⁾.

Para facilitar la valoración y el tratamiento, los pacientes con dolor torácico agudo deben encuadrarse en dos categorías:

- Con inestabilidad hemodinámica.
- Hemodinámicamente estables.

Los datos clínicos de alarma del dolor torácico agudo incluyen:

- Disnea, taquipnea o cianosis.
- Síncope o disminución del estado de conciencia.
- Hipotensión o hipertensión arteriales.
- Síntomas vegetativos.
- Signos de bajo gasto cardíaco.
- Pulso arrítmico.
- Ausencia de pulsos periféricos.
- Signos de focalidad neurológica.

La anamnesis debe dirigirse a encuadrar el dolor en uno de los perfiles clásicos de dolor torácico, expuestos anteriormente; para ello deben precisarse de forma detallada las características del dolor⁽²⁾.

Si el perfil del dolor torácico es coronario y el paciente presenta síntomas de inestabilidad hemodinámica, se debe monitorizar con ECG y pulsioxímetro, situarlo en un lugar cercano a un desfibrilador y donde se puedan realizar maniobras de RCP, se le canalizará una vía venosa y se extraerá una analítica basal, se le pondrá oxígeno y se tratará con NTG sl, AAS 160-325 mg (no administrar si se sospecha disección aórtica)

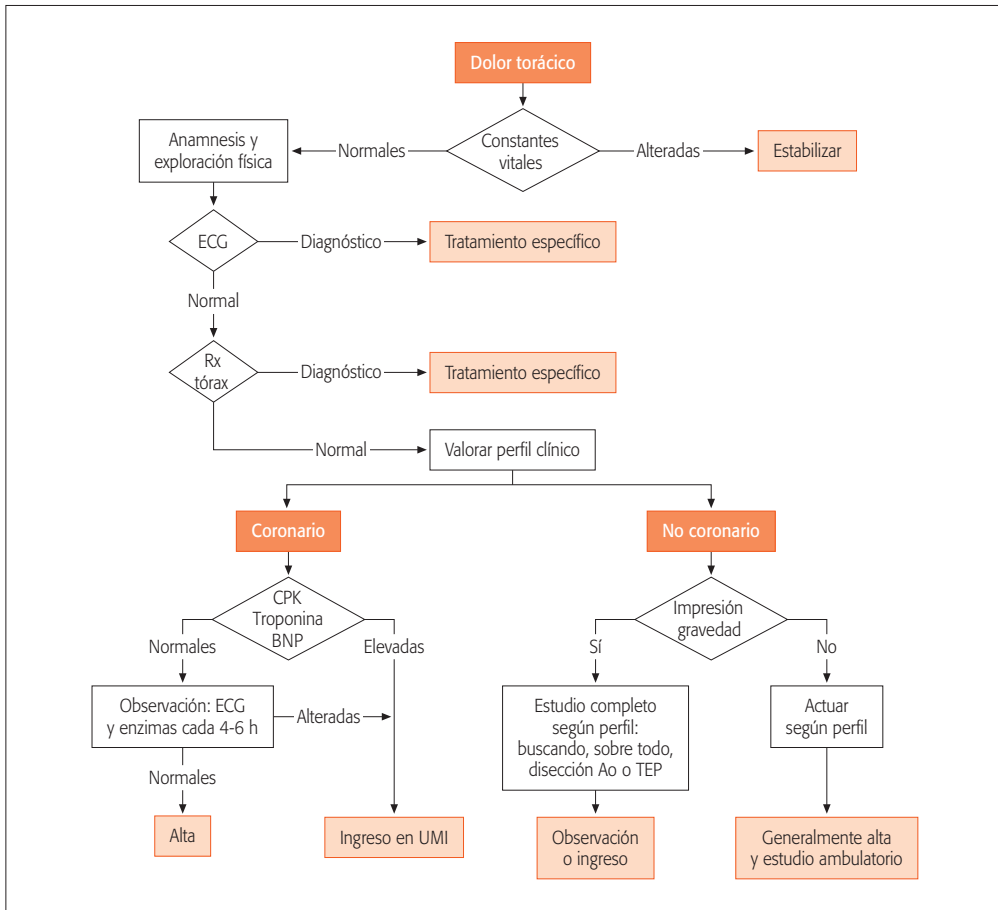


Figura 2. Algoritmo de actuación ante un paciente con dolor torácico (extraído y modificado del Proceso Dolor Torácico genérico).

y analgésicos si precisa. Si el ECG es sugestivo de isquemia, se traslada a UCI donde se procederá a fibrinólisis o a ACTP.

En caso de ECG normal o inespecífico permanecerá en observación, en donde se hará un nuevo ECG a los 20 minutos para descartar cambios isquémicos así como marcadores de necrosis (CK, CK-MB, troponinas) cada 4-6 horas y se hará una radiografía de tórax para excluir otras patologías. Se ampliará la evaluación buscando datos de disección aórtica (TAC torácica, ecocardiograma o RNM según experiencia y disponibilidad). Si la clínica es compatible con TEP se realizará dímero-D, gasometría arterial y se iniciará anticoagulación independientemente de que se realice angioTAC, gammagrafía de ventilación-perfusión, eco-Doppler de miembros inferiores o flebografía.

Si el perfil del dolor torácico es pleurítico, debemos plantearnos en primer lugar la neumonía grave y el neumotórax y, en ambos casos, es el estudio radiográfico el que confirma el diagnóstico. En el primer caso, se deben evaluar la insuficiencia respiratoria y la sepsis, que indicaría el ingreso en UCI. Y en el segundo caso, se colocará un tubo de drenaje torácico.

En caso de que la evaluación inicial no sea concluyente con exploración física, ECG, radiografía de tórax y analítica sin alteraciones significativas, se seguirá una observación del enfermo con test seriados (CK, MB, troponinas, etc.) cada 4-6 h y, si no hay recurrencia del dolor y si los test seriados siguen siendo negativos, se dará de alta a domicilio⁽¹⁴⁾.

En la tabla 2 se recogen los principales hallazgos de las pruebas complementarias según cada etiología.

TABLA 2. Hallazgos en las exploraciones complementarias.

| | ECG | Rx tórax | Gasometría arterial | Analítica | Pruebas dirigidas |
|-----------------------|---|---|--------------------------------|---|--|
| Cardiopatía isquémica | Desviación ST > 1 mm Aumento ST = 0,05 mV Onda T invertida > 0,02 mV en más de 2 derivaciones | Normal | Normal | Aumento CPK, CPK-MB, troponina, LDH y AST | Ergometría, coronariografía |
| Pericarditis | Elevación punto J y segmentos ST con concavidad superior | Cardiomegalia en "tienda de campaña" | Normal | Normal o leucocitosis | |
| TEP | Bloqueo completo de rama derecha o patrón sobrecarga del VD (S1, Q3, T3) | Normal, infiltrado triangular de base pleural, atelectasias laminares o derrame pleural | Hipoxemia ± hipo o normocapnia | Aumento del dímero D | AngioTAC y gammagrafía V/Q Arteriografía pulmonar |
| Neumomediastino | Normal | Enfisema subcutáneo | Normal | Normal | |
| Neumotórax | Normal | Línea pleural | Normal o hipoxemia | Normal | |
| Neumonía | Normal | Infiltrado alveolar | Normal o hipoxemia | Leucocitosis | Hemocultivos antes de antibioterapia |
| Diseccción aórtica | Normal | Ensachamiento mediastínico superior e incluso inferior | Normal | Normal | Ecocardiograma transesofágico, TAC, RNM |
| Causas digestivas | Normal | Normal, hernia hiato, neumoperitoneo, derrame pleural | Normal | Normal | Esofagograma, pHmetría, manometría, endoscopia, TAC |

BIBLIOGRAFÍA

1. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstin V, et al. Managing cough as mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998; 114(Supl 2): 133S-81S.
2. Torres Murillo JM, Gil Hernández S, Jiménez Murillo L, Gavilán Guirao F, Prado López MF, Montero Pérez FJ. Dolor torácico agudo. En: Jiménez Murillo L, Montero Pérez FJ, eds. *Medicina de urgencias y emergencias. Guía diagnóstica y protocolos de actuación*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2015. p.182-9.
3. Gavilán Guirao F, Torres Murillo J, Jiménez Murillo L. Dolor torácico no traumático. *Urgencias respiratorias. Actuación inicial y técnicas de tratamiento*. Madrid: 2002. p. 127-42.
4. Lee TH, Godman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Eng J Med*. 2000; 342: 1187-95.
5. Goldman L. Dolor torácico y palpitations. En: Fanci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, eds. *Harrison. Principios de medicina interna*. 14ª ed. española. Madrid: McGraw-Hill; 1998. p. 67-75.
6. Sagrista Sauleda J, Permanyer Miralda G, Soler Soler J. Orientación diagnóstica y manejo de los síndromes pericárdicos agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 830-41.
7. Zamorano JL, Mayordomo J, Evangelista A, San Román JA, Bañuelos C, Gil Aguado M. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en enfermedades de la aorta. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 531-41.
8. San Román JA, Vilacosta I, Fernández Avilés F. Diseccción de aorta. Evaluación clínica, comparación de técnicas diagnósticas y elección del tratamiento. *Rev Esp Cardiol*. 1996; 49(Supl 4): 2-12.
9. Szidon JP, Fishman AP. Evaluación del paciente con síntomas y signos respiratorios. *Tratado de neumología*. 2ª ed. española. Barcelona: 1991. p. 287-338.
10. Grippi MA, Senior RM, Callen JP. Approach to the patient with respiratory symptom. En: Grippi MA, Elias JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, eds. *Fishman's pulmonary*

- diseases and disorders. 5ª ed. USA: Mc Graw-Hill; 2015. p. 828-905.
11. Courtney DM, Kline JA. Identification of prearrest clinical factor associated with outpatient fatal pulmonary embolism. *Acad Emerg Med.* 2001; 8: 1136-42.
 12. Lee TH. Dolor torácico. En: Harrison. Principios de medicina Interna. 18ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill; 2015. p
 13. Aguayo E, Reina A, Delgado M, Ariam G. La asistencia prehospitalaria en los síndromes coronarios agudos. Experiencia del grupo ARIAM. *Aten Primaria.* 2001; 27: 478-83.
 14. <http://www.juntadeandalucia.es/salud/library/plantillas/externa.asp?pag=\salud\contenidos\profesionales\procesos\guiasrapidasCD/g010.pdf>.

Estudio del paciente con tos crónica

J.L. Velasco Garrido, E. Cabrera César, M.C. Fernandez Aguirre, M.C. Vera Sánchez

DEFINICIÓN

La tos es el tercer motivo de consulta más frecuente en la práctica clínica, definiéndose como aquella que persiste más de tres semanas sin estar relacionada con un proceso agudo^(1,2). Algunos autores consideran tos crónica la que persiste más de ocho semanas después de un episodio agudo.

Se trata de un mecanismo de defensa mediado por el nervio vago, cuya finalidad es la expulsión de cualquier elemento extraño de las vías respiratorias, ya sean moco, líquidos o partículas sólidas. Es un reflejo que depende de la interacción de cinco elementos: receptores sensoriales, nervios o vías aferentes, centro regulador, vías eferentes y músculos efectores (Fig. 1)⁽³⁾. La tos comienza con una inspiración profunda a la que sigue el cierre de la glotis. La contracción de la musculatura espiratoria produce un aumento en la presión intratorácica y un estrechamiento de la tráquea que, en el momento en que se produce la reapertura parcial de la glotis, causa la expulsión brusca del aire. El flujo rápido de aire arrastra consigo las partículas agresoras⁽⁴⁾.

Las terminaciones nerviosas situadas en el epitelio del sistema respiratorio son las responsables de la puesta en marcha del reflejo tusígeno. Al igual que otros reflejos, para su expresión depende de la interacción de cinco elementos: receptores sensoriales, nervios o vías aferentes, centro regulador, vías eferentes y músculos efectores (Fig. 1)⁽¹⁾. La tos comienza con una inspiración profunda a la que sigue el cierre de la glotis. La contracción de la musculatura espiratoria

produce un aumento en la presión intratorácica y un estrechamiento de la tráquea que, en el momento en que se produce la reapertura parcial de la glotis, causa la expulsión brusca del aire. El flujo rápido de aire arrastra consigo las partículas agresoras⁽⁴⁾.

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de tos crónica en el adulto es el tabaquismo. En no fumadores de todas las edades, las tres principales causas de consulta médica por tos crónica son: síndrome de goteo postnasal (8-87%), asma (20-33%) y reflujo gastroesofágico (RGE) (10-21%) . Otras causas son: bronquitis eosinofílica (13%), fármacos (IECA y otros), EPOC, bronquiectasias (4%), carcinoma broncogénico, enfermedades pulmonares intersticiales difusas, tuberculosis, tos postinfecciosa y tos psicógena⁽⁵⁾. En los casos de tos crónica de causa-efecto, cada vez hay más evidencia en considerar, como la etiología más importante, los trastornos sensoriales del nervio vago que dan lugar a la tos laríngea crónica⁽³⁾.

En las series publicadas, la presencia de una sola entidad como causa de tos crónica ha sido recogida en el 38-62% de los casos, mientras que en el 18-62% de los pacientes existen dos o más enfermedades asociadas⁽²⁾ y hasta en un 42% el origen será inexplicable⁽⁶⁾. Otras causas menos frecuentes de tos crónica se detallan en la tabla 1. En los niños, la causa más frecuente es el asma incluso por delante del goteo nasal posterior.

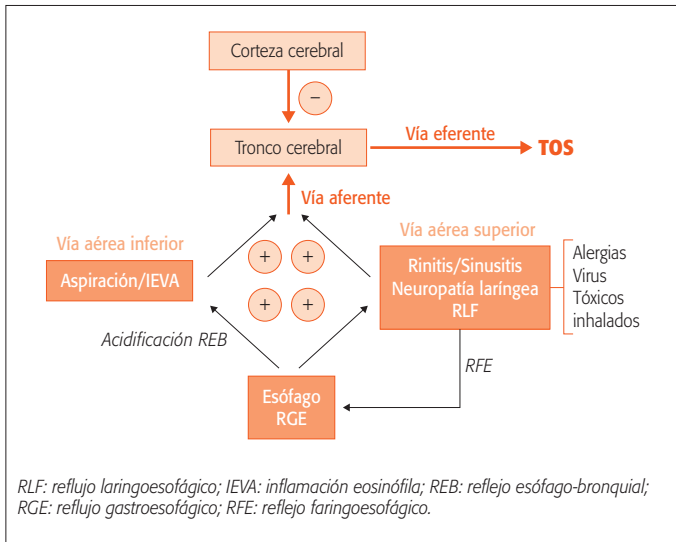


Figura 1. Orígenes y vías neurológicas del reflejo de la tos. Arch Bronconeumol 2013.

TABLA 1. Causas poco comunes de tos crónica. Archivos de Bronconeumología 2002. Normativa SEPAR. Tos crónica.

1. Infección pulmonar oculta.
2. Enfermedades inmunológicas: arteritis de la temporal, síndrome seco.
3. Insuficiencia cardíaca izquierda.
4. Masa o cuerpo extraño inhalado.
5. "Bronquitis" por exposición tóxica laboral.
6. Poliposis nasal. Rinolitos.
7. Otras alteraciones del conducto auditivo externo, la faringe, la laringe, el diafragma, la pleura, el pericardio, el esófago o el estómago.
8. Neuralgia occipital.
9. Traqueobroncomalacia.
10. Enfermedades mediastínicas: linfoma de Hodgkin
Obstrucción de la vía aérea superior: tumores traqueales, laríngeos, tiroideos, malformaciones vasculares.
11. Enfermedades del sistema nervioso central.
12. Miopatías
13. Síndrome de Gilles de la Tourette

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Es importante recordar que la tos es solo un síntoma, de ahí la importancia de reconocer la causa por la que se produce.

El diagnóstico será definitivo cuando se suprima la tos con un tratamiento específico. Numerosos estudios han demostrado que características como la frecuencia, intensidad, temporalidad o la expectoración, no guardan relación con la causa de la tos⁽⁷⁾. El protocolo propuesto por el *American College of Chest Physicians*, que a su vez es una modificación del de Irwin, sigue siendo el más utilizado y nos orienta en el estudio de las tres patologías más frecuentes: goteo nasal posterior, asma y RGE. El algoritmo diagnóstico (Fig. 2) lo podemos estratificar en tres fases, de las que solo la primera se puede realizar en atención primaria.

FASE I: Diagnóstico de causas frecuentes con exploraciones básicas

Lo más importante en esta fase es realizar una anamnesis completa y una adecuada exploración física.

1. Anamnesis

En ella debemos recoger datos que nos ayuden a conocer el problema del paciente.

- Antecedentes familiares y personales: EPOC, asma, atopia, infección bronquial previa, problemas cardiovasculares, exposiciones laboral y ambiental (pintores, mecánicos, mineros, trabajadores textiles...).
- Exposición activa o pasiva al tabaco. Ingesta de fármacos: los inhibidores de la enzima convertidora

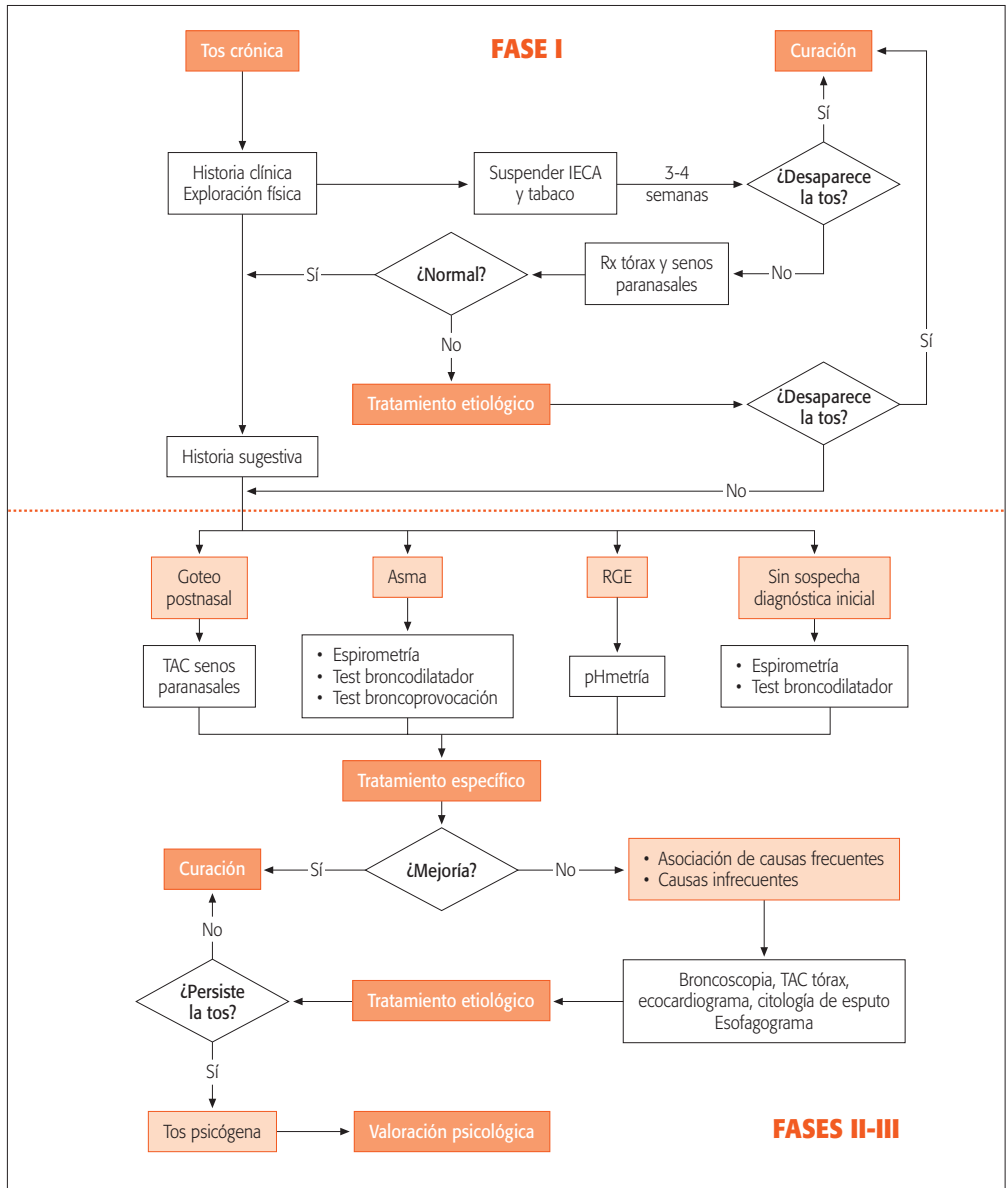


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la tos crónica.

de angiotensina (IECA) pueden producir tos seca persistente (sensación de sequedad de la garganta), que es independiente de la dosis y suele comenzar en la primera semana de tratamiento, aunque puede aparecer hasta seis meses después de iniciado⁽⁵⁾ y persistir unos meses después de la retirada del mismo. Es más frecuente en muje-

res. Los beta-bloqueantes pueden producir tos, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial. Otros fármacos que pueden ocasionar tos son: nitrofurantoína, colirios, gotas nasales, etc.

- **Desencadenantes:** ejercicio, sueño, aire frío, llanto, risa, exposición al humo, infección aguda reciente, postprandial.

- Forma de presentación:
 - Súbita: cuerpo extraño.
 - Productiva: proceso inflamatorio, infeccioso o carcinoma broncogénico, RGE, asma.
 - Seca: faringotraqueítis viral, IECA, sinusitis, neoplasia broncopulmonar.
 - Persistente: asma, bronquitis crónica, bronquitis eosinofílica.
 - Recurrente: infección tracto respiratorio superior recurrente.
 - Paroxística: tos ferina, cuerpo extraño.
 - Hemoptoica: bronquitis crónica, tuberculosis, carcinoma broncogénico, fibrosis quística, bronquiectasias, hemosiderosis pulmonar, vasculitis.
- Momento de aparición:
 - Predominio nocturno: sinupatía, asma, RGE o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), hiperreactividad de la vía aérea.
 - Desaparición nocturna: tos psicógena o EPOC.
 - Predominio matutino: goteo postnasal y bronquitis crónica.
 - Diurna y nocturna: considerar IECA.
 - Estacional: asma y alergia respiratoria.
 - Postprandial: RGE o fístulas.
- Síntomas acompañantes:
 - Síndrome goteo postnasal: actualmente prefiere llamarse “*upper airway cough syndrome*” dado que no queda claro si se produce por irrigación directa del goteo nasal o por la inflamación de los receptores de la vía aérea superior⁽⁶⁾, en cualquier caso el paciente refiere sensación de molestia que desciende a la garganta y se acompaña de tos, secreciones mucopurulentas, rinorrea y congestión nasal. Es debido a rinitis alérgica o no, vasomotora, sinusitis y faringitis aguda.
 - Asma: episodios nocturnos o desencadenados por el ejercicio, apareciendo tos, disnea y sibilancias.
 - RGE: dolor retroesternal, pirosis, regurgitación, molestias abdominales o sabor amargo de boca, aunque la tos puede ser el único síntoma.
 - Tos postinfecciosa: antecedentes de infección respiratoria en los dos meses previos. Presentan una tos transitoria y autolimitada.
 - ICC: si presenta disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas.
 - Bronquitis crónica: tos y expectoración tres meses al año durante al menos dos años consecutivos.
 - Bronquiectasias: tos y expectoración mucopurulenta abundante.
 - Aspiración: si coincide el inicio con la toma de alimentos.
 - Tos psicógena: recientemente llamada “síndrome de tos somática”⁽⁹⁾ es un diagnóstico de exclusión. Es más frecuente en adolescentes y en individuos que presentan problemas emocionales o de estrés.
 - Otras patologías que pueden causar tos, como TBC, tumores..., presentan otros síntomas que nos orientan a esa enfermedad.

2. Exploración física

Además de la valoración general y la auscultación cardiopulmonar, debería incluir una rinoscopia y faringoscopia simple.

Si la anamnesis y la exploración física inicial no orientan hacia un diagnóstico concreto y el paciente es fumador o está recibiendo IECA, se aconseja abandonar el hábito tabáquico y sustituir los IECA. Transcurridas 4 semanas, si persiste la tos, se realizarán pruebas complementarias⁽²⁾. Exploraciones complementarias básicas. Su rentabilidad será mayor si son negativas que positivas. En el primer caso, permiten descartar una patología y, en el segundo, debemos confirmar la sospecha diagnóstica con la respuesta al tratamiento específico. Estas exploraciones son:

- Estudios radiográficos: radiografías posteroanterior y lateral de tórax y de senos paranasales (cuatro proyecciones).
- Estudios simples de la función pulmonar: espirometría con prueba broncodilatadora o variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo.

Si no llegamos a un diagnóstico y persiste la tos a pesar de iniciado el tratamiento, deberíamos derivar al individuo a un centro especializado y pasar a la fase II del diagnóstico.

FASE II: Diagnóstico de causas frecuentes con exploraciones especiales

- Nueva valoración ORL especializada. En caso de duda acerca de la existencia de una sinusitis silente, deberá realizarse una TAC craneal para estudio de senos paranasales⁽²⁾.

- Test de broncoprovocación y/o recuento de eosinófilos en esputo (si está disponible). Debe reservarse para la sospecha de asma con espirometría normal y sin sibilancias.
- pHmetría esofágica de 24 horas. Método sencillo, sensible y específico para el diagnóstico de RGE. Se puede realizar de forma ambulatoria.

Si tras estas pruebas no obtenemos un diagnóstico o el tratamiento de una causa conocida no la mejora, deberemos considerar la posibilidad de tos postinfecciosa⁽²⁾. Para considerar un tratamiento fracasado deben transcurrir entre 1-3 meses según sea la enfermedad causante de la tos. También recordar que es frecuente más de una causa en un mismo paciente, dos causas concomitantes en el 23% de los casos⁽⁵⁾, y que ambas deben tratarse.

FASE III: Diagnóstico de causas infrecuentes

Para llegar al diagnóstico de una causa infrecuente se deberían realizar:

- TAC torácica y fibrobroncoscopia. Para descartar otras patologías implicadas con menos frecuencia (tumores de la vía aérea superior, cuerpo extraño, afectación del mediastino, malformaciones broncovasculares...).
- Ecocardiografía y videofluoroscopia para descartar cardiopatías o trastornos de la deglución silentes asociadas a enfermedades neuromusculares⁽²⁾. Si tras estas pruebas no disponemos de un diagnóstico, debemos considerar la tos como psicógena. El diagnóstico definitivo de la causa de tos se establecerá cuando su tratamiento la haga desaparecer o mejorar de forma importante. Antes de catalogar una tos como idiopática deben tenerse en cuenta los 8 puntos recogidos en la tabla 2⁽²⁾.

TRATAMIENTO

No toda la tos requiere tratamiento⁽¹⁰⁾, en el caso de la tos crónica el paciente siempre consultar con el médico, el cual dirigirá el tratamiento a la causa si la conocemos o sintomático en caso contrario.

Tratamiento específico

- Goteo nasal posterior: no hay un criterio definitivo para el diagnóstico, de modo que una respuesta terapéutica favorable confirma el diagnóstico. El tratamiento se inicia con antihistamínicos por vía

TABLA 2. Posibles causas de persistencia de la tos, tras aplicación correcta del algoritmo y pese a realizar un tratamiento adecuado. Archivos de Bronconeumología 2002. Normativa SEPAR. Tos crónica.

- Baja adhesión y/o seguimiento inadecuado de la prescripción terapéutica.
- Error en la interpretación de una exploración diagnóstica.
- Más de una causa productora de la tos, que además no está siendo tratada.
- Supresión del tratamiento inicial de una causa conocida, cuando se inicia el tratamiento de una segunda causa de tos.
- Incremento de la tos por administración de fármacos por vía inhalatoria.
- Empleo de fármacos supuestamente eficaces (p. ej., administración de fármacos anti-H1 de nueva generación para el tratamiento de algunas de las causas de goteo nasal posterior).
- Evaluación de la eficacia del tratamiento en un espacio de tiempo relativamente corto. No todas las causas de tos mejoran en el mismo periodo de tiempo; así, pueden transcurrir meses en mejorar la tos por RGE, tras haber iniciado su tratamiento.
- Tratamiento insuficiente (p. ej., el empleo de fármacos anti-H2 solo a veces no consiguen controlar el RGE). Incluso en ocasiones los inhibidores de la bomba de protones no son eficaces, debiéndose plantear la posibilidad quirúrgica.

oral (dexbromfeniramina, 3 mg/12 h, azatadina, 1 mg/12 h, ebastina, 10 mg/24 h o loratadina, 10 mg/24 h) asociado si es necesario a vasoconstrictores (sulfato de pseudoefedrina, 60 mg/12 h por vía oral, o xilometazolina, 1 mg/8-12 h por vía nasal) durante una semana, e incluso corticoides nasales (budesónida, 200 µg/24 h, fluticasona, 100 µg/24 h, beclometasona, 100 µg/12 h) sobre todo si la rinitis es más intensa. Los antihistamínicos de nueva generación no son eficaces para el tratamiento de la tos aguda ocasionada por rinitis postinfecciosa.

- Reflujo gastroesofágico: el tratamiento se basa en varios pilares:
 - Cambios en el estilo de vida: pérdida de peso, reducción en ingesta de grasas, elevación de la cabecera de la cama, evitar circunstancias favorables, como la ingesta de cafeína, tabaco, alcohol y algunos fármacos.
 - Fármacos antisecretorios: se utilizan los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol,

40 mg/24 h, aumentando a dosis de 60-80 mg/24 h si la respuesta inicial no es buena). Se ha demostrado que los IBP son más eficaces que los antagonistas de los receptores H₂. Algunos estudios han demostrado que la mejoría de la tos puede precisar un tratamiento de hasta 6 meses^(11,12).

- Cirugía antirreflujo: se indica cuando no es posible controlar el RGE mediante IBP, especialmente si predomina la regurgitación y son pacientes jóvenes.
- Asma: los esteroides inhalados (budesónida, beclometasona, fluticasona) son los fármacos más eficaces, ocasionalmente asociados a beta-2 agonistas por vía inhalada, para aliviar la tos. El beneficio máximo se produce a las seis u ocho semanas de iniciar el tratamiento⁽⁷⁾. En algunos casos es necesario emplear una pauta de esteroides orales (30 mg/día de prednisona durante 7-14 días)⁽¹³⁾.
- Tos asociada a IECA: se debe retirar el fármaco. Alrededor del 5-30% de los pacientes tratados con IECA, independientemente de la dosis y el tiempo de tratamiento, desarrollarán tos crónica persistente que motiva la suspensión del antihipertensivo. Reaparece en 19 días y es eliminada 26 días después de suspender el fármaco⁽¹⁴⁾.
- Bronquitis eosinofílica: el uso de esteroides, prednisona o equivalentes a 1 mg/kg/día, reduce el número de eosinófilos y las manifestaciones de la tos⁽¹⁵⁾.
- EPOC: el abandono del tabaco y la evitación de irritantes ambientales hace que la tos se alivie o desaparezca. Suele ocurrir en la mayor parte en el primer mes. No existe evidencia que permita recomendar el uso de esteroides para el control de la tos. El uso de antibióticos solo está indicado en casos de agudización bacteriana.
- Postinfecciosa: suele ser autolimitada, resolviéndose casi siempre en pocas semanas. Se ha de realizar el tratamiento específico del agente etiológico que esté produciendo la infección.
- Psicógena: la sugestión y el tratamiento psiquiátrico la mejoran.

Tratamiento sintomático

Este tratamiento elimina el reflejo de la tos, sin eliminar la causa o mecanismo patogénico implicado.

Se plantea en escasas ocasiones en una tos crónica, dado que la posibilidad de determinar la causa es muy alta y el tratamiento específico, eficaz en el 84-98%.

Se pueden clasificar según su lugar de acción:

- Fármacos que actúan sobre factores mucociliares irritantes:
 - Bromuro de ipratropio.
 - Dexbromfeniramina más pseudoefedrina.
- Fármacos que aumentan el umbral de la vía aferente:
 - Anestésicos locales vía tópica o i.v. (lidocaína...).
 - Levodropropicina.
 - Benzonatato.
- Fármacos que aumentan el umbral vía eferente.
 - Bromuro de ipratropio.
- Fármacos que aumentan el umbral de tos refleja:
 - Narcóticos: codeína, morfina, metadona, meperidina.
 - No narcóticos: dextrometorfano, difenhidramina, cloperastina.

Los opiáceos son los antitusígenos más eficaces conocidos⁽¹⁴⁾, el más empleado es la codeína (10-20 mg/6 h los adultos y 0,25 mg/kg/6 h los niños). El dextrometorfano (15-30 mg/6-8 h en adultos y 5-10 mg/6 h en niños) es un fármaco no opiáceo de acción tusígena central.

BIBLIOGRAFÍA

1. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 123: 413-7.
2. Irwin RS, Curley FJ, Frech CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcomes of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 35: 499-506.
3. Pacheco A, Cobeta I, Wagner C. Tos crónica refractaria. Nuevas perspectivas en diagnóstico y tratamiento. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49: 151-7.
4. Leith BE, Butler LP, Sneddon SL. En: *Hanbook of Physiology. Section 3: Respiration. Vol 3. Mechanisms of breathing, part 1.* Baltimore: American Physiological Society; 1986. p. 315-36.
5. Berking KE. Respiratory effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Eur Respir J.* 1989; 2: 198-201.
6. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest.* 2005; 127: 1710-3.
7. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. The predictive values of the character, timing and complications of chronic cough in

- diagnosing its cause. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 997-1003.
8. Irwin RS, Baumann M, Bolser D, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(1 suppl): 15-235.
 9. Vertigan A, Murad M, Pringsheim T, et al. Somatic cough syndrome (previously referred to as psychogenic cough) and tic cough (previously referred to as habit cough) in adults and children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2015; 148: 24-31.
 10. CHEST American College of chest physicians. Disponible en: <https://www.chestnet.org/Foundation/Patient-Education-Resources/Cough/Treatment-and-Drugs>.
 11. Pratter M, Bartter T, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 977-83.
 12. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140: 1294-300.
 13. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 234-42.
 14. Ayward M, Maddock, Davies DE, et al. Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis.* 1984; 65: 283-91.
 15. Gibson PG, Haeragreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Demburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25: 127-32.

Valoración del paciente con rinitis, rinosinusitis y poliposis

A. del Cuvillo Bernal, M.A. Ariza, V. Mira

INTRODUCCIÓN

La nariz constituye la puerta de entrada del aparato respiratorio y, como tal, su función principal es acondicionar el aire que respiramos, tanto en la inspiración como en la espiración, adecuando su temperatura, humedad y filtrándolo para que llegue a los alvéolos pulmonares limpio y en condiciones óptimas para el intercambio gaseoso. Las fosas nasales, además, juegan un papel esencial en el proceso de la respiración.

La nariz es un órgano creador de resistencias. Su estructura anatómica determina que la respiración nasal sea más lenta y profunda que la respiración bucal, lo que facilita una resistencia mayor a la espiración y colabora directamente en mantener un mayor número de alvéolos dilatados, mejora la distribución del surfactante pulmonar y, sobre todo, la presión intra-alveolar sube y se favorece el intercambio gaseoso durante más tiempo. La anatomía nasal está diseñada de forma exquisita para cumplir estas funciones: un esqueleto ósteo-cartilaginoso con múltiples relieves asegura la rigidez suficiente para la circulación de la columna de aire con un flujo laminar predominante, y una mucosa altamente especializada con una profusa red vascular se encarga de procurar los cambios de volumen que permiten cumplir con sus funciones de acondicionamiento. La vía aérea nasal genera el 50% de las resistencias que se producen en toda la vía respiratoria, y, sin embargo, el ser humano intenta respirar instintivamente por la nariz, dado que sus funciones y los reflejos que desencadena esta

respiración nasal son de gran importancia para la función respiratoria.

El olfato es otra de las funciones de la nariz. Es el sentido filogenéticamente más antiguo y es de vital importancia como sentido químico de alarma y de relación. Para que la función olfatoria se desarrolle con normalidad es necesario el correcto funcionamiento de la barrera mucociliar y la integridad del epitelio olfatorio. La mucosa olfatoria tapiza el techo de la fosa nasal, la lámina cribosa, así como la cara interna del cornete superior y la porción más alta del tabique nasal. La unión odori-vector-receptor se produce en fase líquida, en el seno del moco, por lo que las sustancias odorantes deben ser hidrosolubles o ser transportadas por proteínas de transporte específicas (las OBP –*olfactory binding proteins*–). El olfato no solo depende de que las partículas odorantes alcancen la región de la mucosa nasal tapizada por el epitelio olfatorio, sino de que este se encuentre funcionando y en esto puede influir el grado de inflamación de la mucosa nasal.

Es menos conocida la participación de la nariz (fosas y senos paranasales) en la fonación, pero también es fundamental su integridad para el correcto funcionamiento de esta importante función para la comunicación. Las cavidades aéreas que conforman la nariz y los senos paranasales se constituyen como los resonadores naturales que permiten a la voz producida en la laringe adoptar sus características de timbre e intensidad.

Por último, la nariz es un órgano de vital importancia para el sistema inmunológico. Al ser la puerta de entrada más transitada del organismo, el sistema inmunológico debe dedicar a su superficie mucosa una especial atención, para constituirse como un eficaz sistema defensivo, pero además, también debe tener un equipamiento que le permita activar los mecanismos de tolerancia inmunológica de una forma segura, para que no se desarrolle un excesivo grado de inflamación que podría interferir con el resto de las funciones fisiológicas de la nariz. En este sentido la mucosa que tapiza las fosas nasales es un epitelio respiratorio plagado de estructuras del sistema inmunológico. El denominado sistema inmunológico innato es tremendamente activo a este nivel y se constituye como un atareado sistema de intercomunicación con el resto del sistema inmunológico, a la vez que supone una primera estación defensiva muy eficaz. Este sistema no requiere contacto previo ni tiempo para su activación, es inmediato y puede evitar, si es efectivo, el proceso inflamatorio. Su principal arma la constituye el sistema de aclaramiento mucociliar, que está formado, además de por la barrera mecánica en movimiento que supone el moco, por enzimas, inmunoglobulinas, opsoninas y péptidos antimicrobianos activamente secretados por el epitelio respiratorio nasal. La cantidad de moco, sus propiedades viscoelásticas y la actividad ciliar determinan su eficacia. Pero, además del moco y de la presencia de tejido linfocitario activo en la submucosa del epitelio respiratorio nasal, se ha comprobado en las últimas décadas que las células del epitelio respiratorio nasal tienen un papel determinante en el sistema inmunológico, como centros de información y regulación de la respuesta inmune, gracias a su dotación en receptores del tipo "*pattern-recognition receptors*" (TLR y NLR) y a su capacidad para secretar citoquinas y quimioquinas, que pueden regular las respuestas celulares y humorales del sistema inmunológico adaptativo. Se ha comprobado que alteraciones de la expresión génica de estos mecanismos pueden tener un papel muy importante en el desarrollo de procesos inflamatorios crónicos de las fosas y senos paranasales.

Las enfermedades que afectan a la nariz y a los senos paranasales constituyen una de las patologías más prevalentes y su impacto sobre la salud es muy elevado en términos de afectación individual y también desde el punto de vista socioeconómico. La rini-

tis aguda es la enfermedad que más frecuentemente sufrimos, estimándose que cualquier ser humano padece una media de dos procesos al año. La rinitis alérgica (RA) es la enfermedad crónica más prevalente de todas las conocidas, afectando en nuestro país a un 21% de la población. También la rinosinusitis crónica es muy prevalente, habiéndose estimado en torno al 11% el porcentaje de pacientes que la sufren en Europa. La importancia de las enfermedades de la vía aérea superior no radica solo en su alta prevalencia sino también en el elevado impacto que provocan a nivel individual y sobre la sociedad. Se ha comprobado que el coste anual por paciente de la RA es superior al de los pacientes con hipertensión. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes con RA valoran su calidad de vida por debajo de cómo la valoran los pacientes con depresión sintomática, hipertensión mal controlada o diabetes mellitus tipo II. La rinosinusitis crónica también determina un gran impacto sobre la calidad de vida y conlleva un elevado coste socio-sanitario, agravado por tratarse de una enfermedad infradiagnosticada en muchos casos y por lo tanto mal controlada.

Hay pruebas científicas suficientes en la actualidad para respaldar la gran incidencia que tiene la patología de la vía aérea superior sobre el desarrollo, gravedad clínica y control de la patología de la vía aérea inferior, definiendo el concepto actual de una vía respiratoria única desde el punto de vista fisiológico y patogénico.

Hay datos epidemiológicos que demuestran que en torno al 50% de los pacientes con rinitis padecen asma (una prevalencia mucho mayor al 2% de la población general), así como que entre un 70-90% de los pacientes con asma padecen, a su vez, rinitis (también una prevalencia mayor al 21% de la población general)⁽¹⁾. Se ha demostrado que padecer rinitis es un factor de riesgo para desarrollar asma. Los pacientes con rinitis tienen un asma de mayor gravedad y peor control y consumen más recursos sanitarios⁽¹⁾. El tratamiento de la RA puede mejorar aspectos del asma como la función pulmonar, la puntuación de síntomas, la calidad de vida o el uso de medicación de alivio o rescate⁽¹⁾.

Los pacientes con rinosinusitis crónica también presentan un riesgo casi 3,5 veces superior de padecer asma y hasta la mitad de los pacientes con polipos nasosinusal tienen asma, que es de mayor gravedad y peor control que el resto de asmáticos sin esta comor-

bilidad. El tratamiento de la rinosinusitis crónica y la poliposis puede mejorar los parámetros clínicos y funcionales del asma⁽¹⁾.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON RINITIS

Definición y tipos de rinitis

La rinitis se define como el proceso inflamatorio de la mucosa nasal que cursa con dos o más de los síntomas: obstrucción nasal, prurito nasal o nasofaríngeo, rinorrea anterior o posterior y/o estornudos, durante más de una hora en dos o más días consecutivos, la mayoría de los días⁽²⁾. Sin embargo se ha comprobado que hay pacientes que manifiestan estos síntomas sin que exista un proceso inflamatorio de base, por lo que hoy se considera que la presentación clínica no permite distinguir entre rinitis y rinopatía (con o sin proceso inflamatorio de base)⁽³⁾.

Desde un punto de vista de su orientación diagnóstica y terapéutica, las rinitis pueden clasificarse en función de su etiología y evolución temporal en diferentes tipos que quedan reflejados en la tabla 1.

En los últimos años se ha acuñado un término que pretende explicar el hecho clínico frecuente de la aparición de síntomas de rinitis en pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica estacional, en periodos del año en los que la causa no está presente (pólenes u hongos de presentación estacional). A estos pacientes se les cataloga como que padecen una rinitis mixta (alérgica y no alérgica solapada) y se ha comprobado que este diagnóstico puede realizarse en la práctica clínica en un porcentaje cercano al 70% de los pacientes, en algunos estudios⁽⁴⁾.

Otro tipo de rinitis conocido desde hace tiempo, pero aún en debate, es la rinitis alérgica local, definida como la rinitis con estudio inmunoalérgico sistémico negativo (mediante pruebas cutáneas o determinación de IgE específica en sangre periférica), pero con prueba de provocación nasal con alérgeno positiva⁽⁵⁾.

Diagnóstico clínico de las rinitis

El diagnóstico de las rinitis es clínico: se basa en detectar la presencia de los síntomas definitorios (obstrucción nasal, prurito nasal o nasofaríngeo, rinorrea anterior o posterior y/o estornudos) y en valorar su evolución temporal (aguda: menos de cuatro semanas o crónica: más de cuatro semanas). Los síntomas de la rinitis pueden ser cuantificados mediante escala visual

TABLA 1. Clasificación de las rinitis.

| | | |
|---|---|---|
| Rinitis infecciosa | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Vírica • Bacteriana • Otros agentes | | |
| Alérgica | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Intermitente • Persistente | o | <ul style="list-style-type: none"> • Estacional • Perenne |
| Ocupacional | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Intermitente • Persistente | | |
| Rinitis no alérgica | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Rinopatía no alérgica • Rinitis no alérgica con eosinofilia (NARES) • Rinitis atrófica • Rinitis senil • Rinitis gustatoria • Rinitis inducida por medicamentos (incluida la rinitis medicamentosa o por uso continuado de vasoconstrictores) • Rinitis hormonal (incluida la rinitis del embarazo) | | |

análoga, que ha sido ampliamente utilizada y se ha propuesto incluso como herramienta de control⁽⁶⁾.

La gran mayoría de las rinitis agudas son de origen infeccioso (casi siempre vírico) y, dada su gran prevalencia, el manejo debe realizarse de forma empírica con tratamiento sintomático. En función de la evolución y la respuesta al tratamiento, podrán valorarse exploraciones complementarias casi siempre dirigidas a valorar las complicaciones.

Cuando se trata de rinitis crónica, la orientación clínica inicial es clave para decidir la actitud diagnóstica. La gravedad de la rinitis, entendida como el impacto que causa en el paciente la pérdida de función del órgano enfermo debida al proceso patológico, es la que debe determinar la posibilidad de escoger un tratamiento empírico o proseguir con el estudio diagnóstico etiológico. La gravedad se ha evaluado mediante muchos métodos en los pacientes con rinitis y actualmente no hay consenso en cuanto a cuál es el mejor. La valoración de gravedad de la rinitis alérgica propuesta en la guía de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI), *“Allergic Rhinitis And Its Impact on Asthma”* (ARIA)⁽²⁾, que ha sido recientemente modificada a tres grados de gravedad, en vez de los dos originales⁽⁷⁾, es uno de los esquemas mejor estudiados y se basa en la afectación

de aspectos relacionados con la calidad de vida del paciente (Tabla 2).

También se ha sugerido que la valoración de la gravedad de la rinitis puede realizarse mediante escala visual analógica, ya que es un método validado, sencillo, rápido y que correlaciona bien con las puntuaciones de síntomas, con las puntuaciones de cuestionarios para valorar la calidad de vida y con la clasificación de la guía clínica de la EAACI ARIA antes mencionada⁽⁸⁾. Los puntos de corte para diferenciar entre rinitis leve, moderada y grave estarían en 4 y 7⁽⁹⁾. Hay que tener en cuenta que estas validaciones se han realizado para el caso de rinitis alérgicas, aunque serían extrapolables al resto de rinitis.

Exploraciones complementarias para el diagnóstico de rinitis

Una vez caracterizada la rinitis (aguda o crónica) y su gravedad (leve, moderada o grave) la opción de realizar o no el diagnóstico etiológico específico debe basarse en el grado de afectación y la posibilidad de que el tratamiento sea diferente según la etiología.

Desde el punto de vista clínico, aunque los síntomas definitorios de rinitis son bastante inespecíficos para sugerir la etiología, se ha demostrado que los que más frecuentemente se asocian a la etiología alérgica son la rinorrea, los estornudos y el picor nasal, mientras que la obstrucción/congestión nasal es un síntoma habitual (el más molesto) en todos los tipos de rinitis⁽¹⁰⁾. Las guías clínicas más recientes recomiendan que, en el caso de síntomas muy sugerentes de etiología alérgica (rinorrea acuosa, estornudos en salvas y picor nasal, coincidiendo con síntomas oculares –picor y enrojecimiento– con un carácter estacional)⁽²⁾, se puede iniciar un tratamiento sin necesidad de realizar pruebas de alergia⁽¹¹⁾, dado que la alta prevalencia de la rinitis alérgica y la eficacia y seguridad de un tratamiento empírico hacen que sea la opción más eficiente⁽¹²⁾.

En el caso en que el grado de afectación sea moderado o grave, o bien se intuya que conocer la etiología puede hacer que se indique un tratamiento específico diferente al tratamiento empírico, puede ser recomendable realizar las exploraciones complementarias correspondientes (Fig. 1).

Dado que la rinitis alérgica es la más prevalente de todos los tipos de rinitis y que hay un tratamiento específico para ella (la inmunoterapia con alérgenos),

TABLA 2. Clasificación de la rinitis alérgica.

1. Según su duración

INTERMITENTE significa que los síntomas están presentes:

- ≤ 4 días a la semana
- o durante ≤ 4 semanas consecutivas

PERSISTENTE significa que los síntomas están presentes:

- > 4 días a la semana
- y > 4 semanas consecutivas.

2. Según su gravedad

LEVE significa que ninguno de los siguientes aspectos está presente:

- Alteración del sueño
- Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas
- Afectación de las tareas escolares o laborales
- Los síntomas son considerados como molestos

MODERADA significa que uno, dos o tres aspectos están presentes

GRAVE significa que los cuatro aspectos están presentes.

la exploración complementaria más importante en el proceso diagnóstico de la rinitis es la determinación de la sensibilización a alérgenos mediante la prueba cutánea o bien mediante la determinación de IgE específica sérica.

El resto de las pruebas complementarias no son imprescindibles para la valoración de las rinitis aunque pueden añadir información útil en el manejo de esta patología. Se explican en el apartado 4 del presente capítulo.

Valoración del control de la rinitis

La definición del control de la rinitis, así como las herramientas para su valoración, no han sido desarrolladas ni consensuadas de forma tan extensa como para el asma y son aún tema de debate. Se han validado varios cuestionarios que permiten una evaluación numérica del grado de control de la rinitis pero ninguno de ellos se ha escogido aún como estándar⁽¹³⁾. De los cuestionarios mejor validados para evaluar el control de la rinitis, el RCAT (*rhinitis control assesment test*) está en proceso de adaptación y validación al español, siendo un cuestionario simple (5 ítems), fácil y rápido de usar, con una correcta validación psicométrica y buenas correlaciones con la valoración por el especialista de la gravedad y los cambios en el tratamiento.

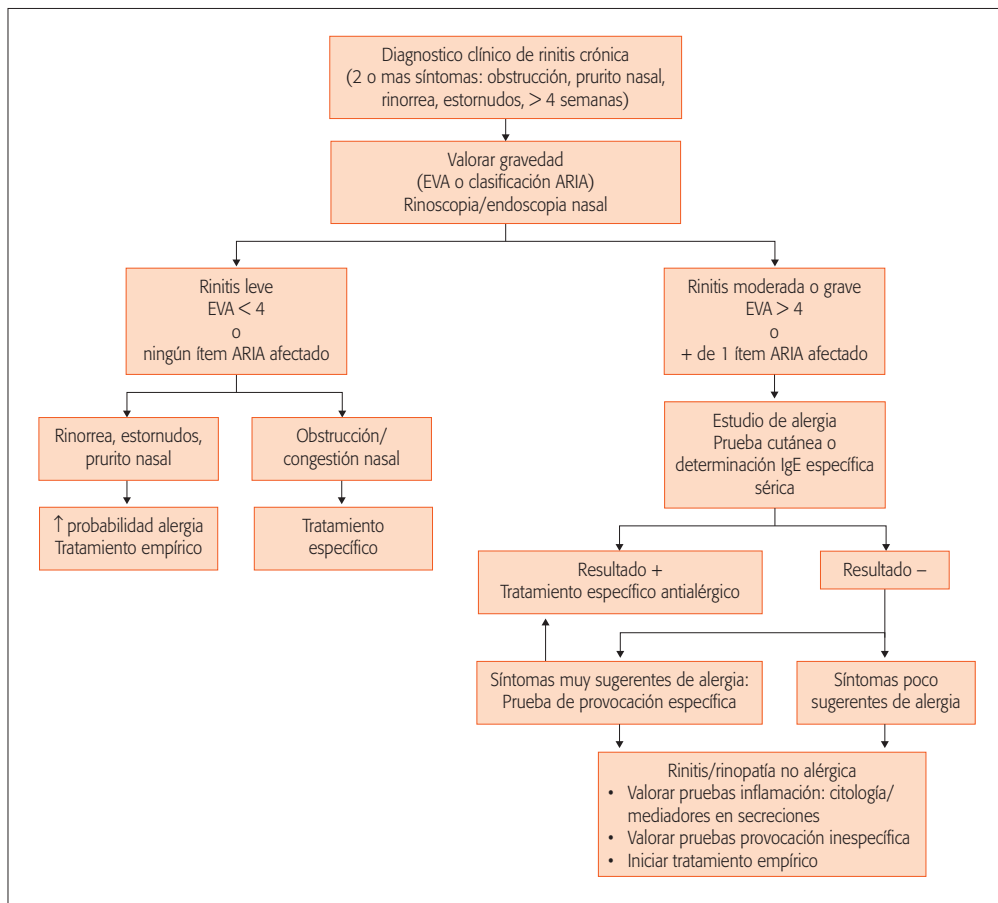


Figura 1. Algoritmo de valoración del paciente con rinitis crónica.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON RINOSINUSITIS Y POLIPOSIS NASOSINUSAL

Definición de rinosinusitis

La rinosinusitis se define como el proceso inflamatorio que afecta a la mucosa nasal y de los senos paranasales, provocando los síntomas definitorios (obstrucción nasal, alteración del olfato, rinorrea anterior y/o posterior y cefalea/dolor/presión facial), que pueden acompañarse de los síntomas menores (dolor de garganta, disfonía, tos, malestar, fiebre, dolor dentario, halitosis y/o dolor/molestias de oído). La EAACI en su documento "European Position Paper On Sinusitis" (EPOS) ha propuesto una definición clínica de la rinosinusitis basada en la presencia de dos o más síntomas definitorios, uno de los cuales debe ser

obstrucción nasal o rinorrea. En función del tiempo de evolución, la rinosinusitis puede ser aguda (menos de 12 semanas de evolución con resolución completa de los síntomas) o crónica (más de 12 semanas de evolución)⁽¹⁴⁾.

Dentro de las rinosinusitis agudas debe distinguirse el catarro común (coriza), la enfermedad más frecuente de todas las conocidas (la padecen todos los seres humanos una media de 3-5 veces al año), autolimitada y benigna, del resto de cuadros que cursan con inflamación aguda de la mucosa de las fosas y los senos paranasales, en los que la sintomatología se prolonga más tiempo, ya que la etiología bacteriana puede implicar un enfoque terapéutico diferente (incluyendo antibióticos). Sin embargo, no hay ningún dato clínico que permita predecir esta etiología⁽¹⁵⁾ por lo que la recomendación actual es realizar tratamiento

sintomático empírico, limitando el uso de antibióticos a los casos complicados o de mala evolución⁽¹⁶⁾.

En el caso de la rinosinusitis crónica, la definición basada exclusivamente en los síntomas ha demostrado ser muy sensible, pero poco específica, por lo que se recomienda objetivar mediante endoscopia o tomografía computarizada (TC) los signos propios de rinosinusitis para confirmar el diagnóstico⁽¹⁴⁾.

Dado que es muy rara la inflamación aislada de la mucosa de los senos paranasales sin afectación de la mucosa nasal, se recomienda utilizar el término "rinosinusitis" en vez de "sinusitis"⁽¹⁴⁾.

Desde un punto de vista clínico, las rinosinusitis crónicas pueden clasificarse de forma genérica en función de la presencia o no de pólipos en la exploración endoscópica, distinguiéndose RSC con pólipos y RSC sin pólipos, dos entidades claramente diferenciadas desde el punto de vista etiopatogénico, diagnóstico, terapéutico y pronóstico⁽¹⁷⁾.

Diagnóstico clínico de las rinosinusitis

La *rinosinusitis aguda* es una enfermedad muy prevalente y, aunque no se tienen datos epidemiológicos específicos en la población española, se estima que afecta a entre un 6-15% de la población⁽¹⁴⁾. Dada su alta prevalencia y su buen pronóstico, con tendencia a la resolución espontánea en la mayoría de los casos, se aconseja un diagnóstico clínico basado en los síntomas y la exploración física sin necesidad de pruebas complementarias, excepto en caso de complicaciones, mala evolución o gravedad.

El estudio de imagen no está indicado de forma rutinaria dada la baja rentabilidad de la radiología simple convencional o la baja eficiencia de la TC⁽¹⁸⁾ debido a su elevado coste y la poca información relevante que aporta para el manejo de la rinosinusitis aguda no complicada. La ecografía de senos ha demostrado ser una técnica económica, fácil y rápida, que no tiene riesgo de radiación y es cómoda para el paciente, con sensibilidades y especificidades variables, que en algunos dispositivos diseñados específicamente llegan a alcanzar niveles aceptables. Se aconseja para valorar rinosinusitis con afectación maxilar y/o frontal en Atención Primaria y Urgencias y, sobre todo, para valorar resolución tras tratamiento⁽¹⁸⁾.

Dado que el objetivo fundamental del diagnóstico es seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarán del tratamiento antibiótico, se ha intentado rela-

cionar algún dato clínico con el riesgo de infección bacteriana susceptible de tratamiento antibiótico. La rinorrea mucopurulenta es el signo que mejor se correlaciona con la confirmación radiológica de rinosinusitis y con un riesgo mayor de cultivo bacteriano positivo en la punción de senos (aunque el valor predictivo positivo es muy bajo)^(15,19). Aun así, la mayoría de las guías clínicas basadas en las pruebas científicas más actuales recomiendan no administrar tratamiento antibiótico a los pacientes con rinosinusitis aguda no complicada^(14,20).

En los casos de mala evolución clínica o aparición de complicaciones de la rinosinusitis aguda (afectación neurológica, ocular o facial), es imperativo realizar estudios complementarios: cultivo y antibiograma del exudado nasal, estudios de imagen adecuados al tipo de complicación (TC o resonancia magnética –RM–) y analítica (hemograma, estudio bioquímico, hemocultivos, etc.), para poder orientar el manejo terapéutico, que en muchos casos incluirá la cirugía.

El término *rinosinusitis crónica* (RSC) se considera hoy que engloba a un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con inflamación crónica de la mucosa de las fosas nasales y los senos paranasales. Su prevalencia es muy elevada (en torno al 11% en Europa) y su impacto socioeconómico se ha estimado mayor al de otras enfermedades crónicas, como la EPOC, la insuficiencia cardíaca o el dolor de espalda⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico clínico de RSC es poco específico cuando se basa en los síntomas exclusivamente, por lo que se recomienda añadir la exploración endoscópica y/o la TC para confirmarlo mediante los signos que determinan una mayor probabilidad de padecer la enfermedad (endoscópicos: rinorrea mucopurulenta, presencia de pólipos, bloqueo del complejo osteomeatal; radiológicos: engrosamiento mucoso/ocupación de senos paranasales con o sin ocupación de las fosas nasales)⁽¹⁴⁾.

Se aconseja evaluar la gravedad de la rinosinusitis crónica en función de la valoración que realiza el paciente de su afectación utilizando una escala visual analógica, en la que responda a la pregunta: ¿qué incomodidad le provocan sus síntomas de rinosinusitis?, habiéndose validado los puntos de corte 3 y 7 para diferenciar leve, moderada y grave⁽²¹⁾.

La *poliposis nasosinusal* (PN) es un subtipo diferenciado de rinosinusitis crónica que se caracteriza por la inflamación crónica de la mucosa de las fosas y senos

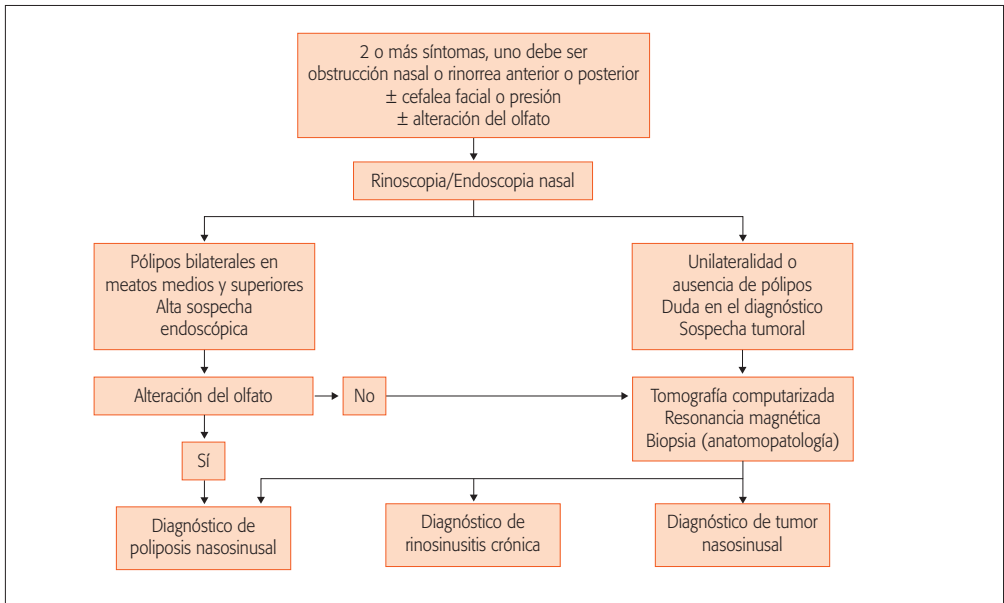


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para el paciente con síntomas de rinosinusitis crónica.

paranasales que conlleva a la formación de pólipos edematosos/fibrosos que ocupan estas fosas nasales desde su tercio superior hasta incluso su totalidad, en los casos más graves y evolucionados. Se trata de una enfermedad con características etiopatogénicas propias, que requiere un abordaje individualizado desde el punto de vista del diagnóstico y manejo, dado su potencial de baja respuesta al tratamiento y elevadas recurrencias. Tiene una alta prevalencia, en torno al 2-4% de la población⁽¹⁷⁾, y se asocia frecuentemente a comorbilidades de gran impacto en la salud, como el asma (especialmente el asma de difícil control) y la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA).

En un elevado porcentaje de los casos, la PN se mantiene subclínica ya que los pacientes tienden a infravalorar sus síntomas y es frecuente que la enfermedad se diagnostique tras varios años de evolución en pacientes con diagnóstico de rinitis y/o asma que no responden a tratamientos médicos y evolucionan mal. Los síntomas típicos de rinosinusitis crónica (obstrucción/congestión nasal, rinorrea anterior o posterior, cefalea/presión facial y alteración del olfato) son muy poco específicos y solo la alteración del olfato es un síntoma con un elevado valor predictivo positivo, correlacionándose bien con la gravedad (valorada mediante TC o endoscopia nasal)⁽¹⁷⁾. La exploración

endoscópica de las fosas nasales multiplica por cuatro la probabilidad de realizar un diagnóstico correcto. El grado de ocupación de las fosas nasales por los pólipos constituye un factor pronóstico importante, correlacionándose bien con la gravedad clínica y con la probabilidad de recurrencias⁽¹⁷⁾.

El diagnóstico clínico de PN debe realizarse ante un paciente con síntomas típicos de RSC en los que se confirma la alteración del olfato y se visualiza mediante exploración endoscópica de las fosas nasales la presencia de pólipos edematosos/fibrosos bilaterales (Fig. 2). La valoración de la gravedad se ha propuesto que se realice mediante escala visual analógica, al igual que el resto de formas de RSC, pero debido a que los pacientes suelen infravalorar su grado de afectación, se recomienda añadir a esta valoración la evaluación endoscópica del grado de ocupación de las fosas nasales por los pólipos o el nivel de afectación en la TC (utilizando cualquiera de los sistemas de puntuación validados, como el de Lund-Mackay por ejemplo)⁽¹⁷⁾.

Exploraciones complementarias para el diagnóstico de rinosinusitis

Una vez realizado el diagnóstico de rinosinusitis basado en los síntomas y diferenciada esta según el tiempo de evolución en aguda o crónica, puede deci-

dirse realizar alguna exploración complementaria para caracterizar mejor la enfermedad. La endoscopia nasal siempre aporta una información de incalculable valor en la evaluación de la etiología y diagnóstico diferencial, gravedad y pronóstico, por lo que es una exploración imprescindible en patología nasosinusal.

En el caso de la rinosinusitis aguda no se recomienda realizar pruebas complementarias en primera instancia, salvo en el caso de complicaciones, en los que la TC es la prueba indicada. Para valorar la resolución del cuadro, además de la persistencia y gravedad de los síntomas, puede realizarse una ecografía de senos que permitirá evidenciar la persistencia o no de la ocupación de los senos por secreciones, de forma que pueda indicarse un tratamiento complementario. La TC es el estudio de imagen opcional para valorar la mala evolución clínica, aunque es menos eficiente.

En el caso de rinosinusitis crónica, además de la endoscopia nasal, la TC o la RM pueden estar indicadas en primera instancia ante la sospecha de tumores nasosinuales, complicaciones locales o a distancia, sospecha de etiología invasiva (hongos) o en el caso de inmunodepresión. Dada la evolución crónica de la enfermedad es recomendable realizar pruebas de función nasal para poder objetivar la respuesta al tratamiento. Estas pruebas se describen en el apartado '*Pruebas complementarias en patología nasosinusal*' de este capítulo.

Evaluación del control de las rinosinusitis

En el caso de las rinosinusitis tampoco se ha consensuado una definición de control de la enfermedad y cómo evaluarlo. En la última actualización de la EPOS se propone un esquema para definir el control de la rinosinusitis en tres grados, que se basa en la presencia de síntomas, la afectación del sueño o cansancio, los hallazgos de la endoscopia nasal y la medicación sistémica requerida para mejorar la enfermedad⁽¹⁴⁾.

Recientemente se ha validado una traducción al español de uno de los cuestionarios más utilizados para valorar la afectación de los pacientes con rinosinusitis crónica: el *Sinonasal Outcome Test* (SNOT-22), que puede usarse como herramienta para evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes que sufren rinosinusitis crónica y los cambios tras tratamiento⁽²²⁾.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN PATOLOGÍA NASOSINUSAL

Pruebas de sensibilización alérgica

Las pruebas estandarizadas y de mayor valor en la actualidad para detectar si existe una sensibilización mediada por IgE a uno o varios alérgenos son la determinación de IgE específica sérica y la prueba epicutánea o "prick". En adultos se acepta que la prueba cutánea puede ser suficiente dado que es económica, rápida (inmediata), y más sensible que la determinación de IgE específica sérica. Existe una metodología consensuada que recomienda utilizar extractos alérgicos estandarizados y su utilidad está ligada a la experiencia en su interpretación (conocimiento de las variables que afectan a los resultados como la toma de fármacos, la presencia de dermatografismo, la existencia de reactividad cruzada, etc.)⁽²³⁾. La determinación de IgE específica sérica es menos sensible y de coste más elevado, pero es más específica y puede ser necesaria en niños y en casos de reactividad cruzada utilizando técnicas de diagnóstico molecular (por componentes). Es importante subrayar que mediante estas pruebas solo se determina la presencia de sensibilización y no de enfermedad alérgica, que debe diagnosticarse cuando existe concordancia entre la exposición a alérgenos a los que se está sensibilizado y la presencia de síntomas, ya que en un elevado porcentaje de personas existe sensibilización que no desencadena síntomas (no es clínicamente relevante).

Exploración rinoscópica de las fosas nasales

La visualización del interior de las fosas nasales, ya sea mediante rinoscopia anterior, rinoscopia posterior (ya en desuso) o mediante técnicas endoscópicas (rígida o flexible) es de crucial importancia en el diagnóstico diferencial de la patología nasosinusal. Muchos de los síntomas típicos de las rinitis, rinopatías y rinosinusitis están asociados a alteraciones morfológicas o anatómicas, presencia de tumores benignos o malignos (muy poco frecuentes) o signos que son evidenciables mediante la visualización directa (rinorrea, edema, inflamación) a través de endoscopia, una técnica económica, sensible, específica y muy eficiente⁽²⁴⁾. Puede realizarse utilizando instrumentos rígidos (endoscopios) o flexibles (fibroscopios), los primeros aportan más calidad y aumento en la imagen,

los segundos más comodidad y acceso a zonas más recónditas, así como permiten llegar a toda la vía aérea entrando desde la fosa nasal.

Los aspectos a analizar en la exploración rinoscópica son la permeabilidad de las fosas nasales, la existencia de una desviación del tabique que haga muy asimétrica esta permeabilidad, la forma y tamaño de los cornetes inferiores y medios, la coloración y aspecto de la mucosa, la permeabilidad (ocupación) de los meatos, sobre todo el medio y el inferior, la presencia y características de la rinorrea (anterior o posterior, consistencia y coloración) o incluso la presencia de úlceras, perforaciones septales o tumores como los pólipos. En el caso de las rinitis crónicas, son signos característicos la presencia de una coloración pálido-violácea de la mucosa, con aspecto edematoso y rinorrea acuosa, que se ha relacionado con rinitis alérgica; la mucosa granulomatosa con aspecto seco, amplias cavidades y costras se relaciona con la rinitis atrófica o la presencia de pólipos edematosos/fibrosos que ocupan el meato medio, que son definitorios de la poliposis nasosinusal.

Pruebas de función (permeabilidad) nasal

Persiguen objetivar las condiciones en las que se produce el normal o anormal funcionamiento de las fosas nasales. La obstrucción nasal es el síntoma más frecuente y molesto que refieren los pacientes con patología nasosinusal por lo que las pruebas de función nasal deben obtener una buena correlación con esta sensación subjetiva. La sensación de obstrucción nasal depende de la información que llega al cerebro procedente de sensores térmicos vehiculizados por nervios sensitivos (trigeminales) que inervan la mucosa de las fosas nasales, sobre todo en las regiones de las cabezas de cornete medio e inferior y la mucosa etmoidal.

Los métodos estandarizados recomendados para evaluar la función nasal son la rinomanometría anterior activa, el flujo inspiratorio nasal máximo (pico de flujo inspiratorio nasal: PFIN) y la rinometría acústica.

La *rinomanometría* mide la relación entre la presión y el flujo al pasar el aire por la cavidad nasal durante la respiración. Se considera que es la técnica estándar para la valoración de la resistencia y la permeabilidad nasal. Es una técnica muy fisiológica y requiere una mínima colaboración por parte del paciente. La rinomanometría anterior activa es el

método más comúnmente utilizado para la rinomanometría (mediante máscara ubicada anteriormente en la cara y el paciente respirando de forma natural a volumen tidal). Se ha demostrado que existe correlación entre los resultados de la resistencia nasal medida mediante rinomanometría y la sensación subjetiva de obstrucción/congestión nasal, aunque esta correlación es moderada, lo que se puede explicar argumentando que las resistencias nasales dependen sobre todo del área valvular, mientras que la sensación subjetiva de congestión/obstrucción nasal podría depender de otras áreas, como la región etmoidal. Existe una estandarización internacional de las técnicas de rinomanometría⁽²⁵⁾ y recientemente se ha propuesto un nuevo algoritmo de cálculo (rinomanometría de cuatro fases) que podría tener una mejor correlación con la sensación subjetiva de obstrucción nasal y representar mejor la dinámica de la función nasal⁽²⁶⁾.

El *pico de flujo inspiratorio nasal* es una técnica simple y de bajo coste, está bien validada y se ha demostrado que correlaciona bien con la resistencia nasal medida mediante rinomanometría y con la sensación subjetiva de obstrucción nasal, aunque su variabilidad es mayor que la de la rinomanometría. Existen valores de referencia para población adulta e infantil y sus ventajas son la rapidez, simplicidad, bajo coste y posibilidad de uso domiciliario, frente a los inconvenientes de su elevada variabilidad y la imposibilidad para independizar la medida de cada fosa nasal⁽²⁷⁾.

La *rinometría acústica* es una técnica que valora áreas y volúmenes de la cavidad nasal utilizando tecnología de ultrasonidos. Se ha comprobado que correlaciona bien con pruebas de imagen como la TC y la RM en la nariz descongestionada, aunque no tan bien en la nariz obstruida. Los resultados obtenidos en pruebas de provocación nasal o de vasoconstricción nasal son comparables entre la rinometría acústica, la rinomanometría y la determinación del pico de flujo inspiratorio nasal, aunque es posible que la rinometría acústica sea más sensible que la rinomanometría para detectar cambios. Es una prueba simple y no requiere cooperación por parte del paciente, siendo muy sensible a los cambios, por lo que se podría utilizar como cuantificación objetiva de la permeabilidad de las fosas nasales antes y después de tratamientos médicos y/o quirúrgicos y en las pruebas de provocación. Está bien validada para la valoración de la porción anterior de las fosas nasales aunque puede ser menos rentable

en el tercio posterior de estas. La rinomanometría y la determinación del pico de flujo inspiratorio nasal correlacionan mejor con la sensación subjetiva de obstrucción nasal que la valoración del volumen de la cavidad nasal con rinometría acústica⁽²⁵⁾.

Pruebas de olfato

La afectación del olfato que causa hiposmia o anosmia es muy frecuente en toda la patología nasosinusal, desde la rinitis aguda hasta las formas más graves de rinosinusitis que causan anosmia completa. Se ha demostrado que es uno de los síntomas que más afecta a la calidad de vida de los pacientes con estas enfermedades⁽²⁸⁾. Aunque la valoración subjetiva del olfato se correlaciona bien con los cambios en los umbrales del olfato y los test cualitativos en sujetos sanos y en pacientes con rinosinusitis y otras enfermedades (es decir, se puede medir el grado de olfato mediante escala visual analógica, por ejemplo), es recomendable objetivar el grado de hiposmia mediante alguno de los numerosos test de olfato existentes. Hay que subrayar que los test de olfato deben estar adaptados y validados en la población en la que se desean utilizar ya que el olfato es un sentido muy influenciado socioculturalmente. En España se ha desarrollado y validado un test que ha demostrado una buena precisión para detectar trastornos del olfato en población española, extensible a población mediterránea, el BAST (*Barcelona Smell Test*)⁽²⁹⁾. Las pruebas de olfato tienen el inconveniente de que consumen mucho tiempo para ofrecer una información exclusivamente funcional, por lo que actualmente se usan poco y generalmente para investigación o medicina forense.

Pruebas de provocación nasal

La aplicación de diferentes tipos de sustancias sobre la mucosa nasal, con la finalidad de objetivar la reacción que se produce, tiene el máximo valor diagnóstico y en muchos casos permite el diagnóstico etiológico. En el caso de la provocación específica (con alérgenos, aspirina o sustancias del ambiente laboral) se constituye como la prueba de referencia para el diagnóstico de rinitis alérgica, EREA o rinitis ocupacional, y permite identificar la causa específica incluso en el caso de pruebas sistémicas negativas (diagnóstico de rinitis alérgica local o de rinitis ocupacional). La provocación inespecífica permite diagnosticar hiperreactividad nasal, que puede estar relacionada con un pro-

ceso inflamatorio de la mucosa nasal o bien con una disregulación del sistema neurosensorial y de reflejos de la mucosa nasal (rinopatía), sin existir inflamación de base. En ambos casos (provocación nasal específica o inespecífica) se recomienda añadir al procedimiento un método objetivable de medir la respuesta (puntuación de síntomas, peso de las secreciones), la función nasal (el más sensible, la rinometría acústica) o la inflamación nasal (citología, mediadores inflamatorios en lavado nasal). Se han publicado estandarizaciones de las pruebas de provocación nasal a las que nos remitimos para el procedimiento detallado^(30,31).

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen persiguen investigar el origen de los síntomas nasosinuales, la relación de la sintomatología con las estructuras anatómicas normales o anormales, y la extensión de la enfermedad.

La radiología simple en las proyecciones clásicas no ofrece información relevante de la anatomía y los signos que mejor se correlacionan con la enfermedad son muy poco frecuentes (nivel hidro-aéreo en el caso de las sinusitis, por ejemplo), por lo que hoy en día se desaconseja su uso⁽¹⁸⁾. La ecografía de senos es una exploración eficiente, sobre todo si se usan los dispositivos diseñados específicamente para este objetivo, por lo que dada su seguridad al evitar irradiaciones, se consideran de interés en Atención Primaria y unidades de Urgencias.

La TC tiene un papel muy importante en el diagnóstico de la patología crónica nasosinusal, sobre todo gracias a las nuevas tecnologías de tomografía computarizada multidetector, en modo espiral, que evitan las dobles proyecciones, conllevan la exposición a cantidades muy inferiores de radiación así como posibilitan la reconstrucción multiplanar y tridimensional. De esta manera se ha mejorado mucho la disponibilidad y utilidad de esta técnica, con máquinas que pueden estar instaladas en el mismo consultorio y realizarse de forma inmediata a la consulta. La TC es imprescindible en la planificación quirúrgica y el diagnóstico y manejo de las complicaciones locales de las rinosinusitis⁽¹⁸⁾.

La RM, dada su mayor especificidad para distinguir tejidos blandos, tiene su indicación en el diagnóstico diferencial y seguimiento de los tumores nasosinuales, las complicaciones orbitarias y la afectación intracraneal de la patología nasosinusal. La información que ofrece debe considerarse complementaria a la de la TC⁽¹⁸⁾.

Estudio de muestras de tejido nasal

El estudio de la mucosa y submucosa nasal puede tener gran importancia en el diagnóstico etiológico de la patología inflamatoria y tumoral nasal. Las muestras pueden obtenerse para estudio citológico a partir de las secreciones, lavado nasal, taponamientos expandibles, microaspiración, raspado, o directamente para estudio anatomopatológico por biopsia. En el diagnóstico de la patología tumoral la biopsia es imprescindible para indicar el correcto tratamiento. En las rinosinusitis crónicas tiene mucho interés desde el punto de vista pronóstico y de manejo caracterizar el tipo de inflamación mediante citología o estudio de mediadores en secreciones o lavado nasal, ya que se ha comprobado que el nivel de eosinofilia se correlaciona con la gravedad y recurrencia (y, por tanto, con las necesidades de tratamiento)⁽¹⁷⁾.

Determinación de óxido nítrico nasal (ONN)

La determinación de ONN puede tener alguna utilidad en el diagnóstico de la patología mucociliar. La mejor correlación se obtiene para el diagnóstico de discinesias ciliares (primarias o en la fibrosis quística) cuando el ONN es extremadamente bajo. La variabilidad de los niveles de ONN basales y en las diferentes patologías inflamatorias, con resultados paradójicos (menores niveles de ONN cuanto más inflamación) limitan mucho su utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Plaza V. Guía Española para el manejo del asma: GEMA 4.0. Luzán 5; 2015. Disponible en: www.gemasma.com
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63(Suppl 86): 8-160.
- Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proc Am Thorac Soc*. 2011; 8: 121-31.
- Bernstein JA. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc*. 2010; 31: 365-9.
- Rondón C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 1460-7.
- Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica GW, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): The new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015; 70: 1372-92.
- Valero A, Ferrer M, Baró E, Sastre J, Navarro AM, Martí-Guadaño E, et al. Discrimination between moderate and severe disease may be used in patients with either treated or untreated allergic rhinitis. *Allergy*. 2010; 65: 1609-13.
- Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2013; 43: 881-8.
- Del Cuvillo A, Santos V. Visual Analogue Scales can assess severity of allergic rhinitis in mild, moderate and severe. [En prensa]
- Kalpakioglu AF, Kavut AB. Allergic and nonallergic rhinitis: can we find the differences/similarities between the two pictures? *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2009; 46: 481-5.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 152: S1-43.
- Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 278089.
- Demoly P, Calderon MA, Casale T, Scadding G, Annesi-Maesano I, Braun J-J et al. Assessment of disease control in allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy*. 2013; 3: 7.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012; 50: 1-299.
- van den Broek MFM, Gudden C, Kluijfhout WP, Stam-Slob MC, Aarts MCJ, Kaper NM, et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150: 533-7.
- Desrosiers M. Antibiotics are not beneficial for patients with clinically diagnosed uncomplicated acute rhinosinusitis. *Evid Based Med*. 2013; 18: e41.
- Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(Suppl 1): 1-58.
- Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens WJ, van Wijk RG, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2011; 1: 2.
- Hauer AJ, Luiten EL, van Erp NF, Blase PE, Aarts MCJ, Kaper NM, et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using fever and facial/dental pain: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150: 28-33.
- Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi U-M, Borisenko OV, Liira H, Williams JW, Mäkelä M. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2: CD000243.

21. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007; 45: 144-7.
22. de los Santos G, Reyes P, del Castillo R, Fragola C, Royuela A. Cross-cultural adaptation and validation of the sino-nasal outcome test (SNOT-22) for Spanish-speaking patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272: 3335-40.
23. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012; 67: 18-24.
24. Feng S, He Q, Fan Y, Mi J, Guo L, Hong H, et al. Nasal endoscopic findings and nasal symptoms in patients with asthma: A clinical study from a rhinological perspective. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015; 43: 42-7.
25. Clement PA, Gordts F; Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, IRS, and ERS. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology*. 2005; 43: 169-79.
26. Vogt K, Jalowayski AA, Althaus W, Cao C, Han D, Hasse W, et al. 4-Phase-Rhinomanometry (4PR)--basics and practice 2010. *Rhinol Suppl*. 2010;(21):1-50.
27. Ottaviano G, Fokkens W. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy*. 2015. doi:10.1111/all.12778 [En prensa]
28. Katotomichelakis M, Simopoulos E, Tripsianis G, Balatsouras D, Danielides G, Kourousis C, et al. Predictors of quality of life outcomes in chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271: 733-41.
29. Cardesín A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006; 44: 83-9.
30. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21: 1-12; quiz follow 12.
31. Lluch M, Dordal MT, Antón E, Campo P, Colás C, Dávila I, et al. Nasal hyperreactivity: Nonspecific nasal provocation tests. Review by the Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015; 25: 396-407.

Manejo del paciente traqueostomizado, cánulas y aplicación de fármacos inhalados

A.G. Badillo Melgar, M.R. Jimeno Galván, E. Vázquez Gandullo, A. García Hidalgo

INTRODUCCIÓN

La traqueostomía es un procedimiento quirúrgico que consiste en la realización de una apertura en la pared anterior de la tráquea para establecer una vía aérea segura. El orificio creado en la tráquea que se continúa con la piel del cuello se define como traqueostoma⁽¹⁾.

Todo paciente que es sometido a una traqueostomía pierde la capacidad para humidificar y calentar el aire inspirado. Tiene mayor riesgo de alteraciones en la mecánica de deglución y del reflejo tusígeno (vinculado con un mal manejo de secreciones) y, por tanto, aumenta el riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior. Además, genera disminución del espacio muerto (entre 60-70 ml) y pérdida de la presión positiva al final de la espiración (mediada por la actividad de la glotis), incidiendo en una menor capacidad funcional residual y en un incrementando del riesgo de atelectasias. Con frecuencia el neumólogo participa en la evaluación de pacientes con traqueostomía, de ahí la importancia de conocer el manejo adecuado⁽²⁾.

En cuanto a la epidemiología, cada año 800.000 pacientes en los EE.UU. se someten a ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria aguda, a menudo por un período de días o semanas⁽³⁾. Hasta el 34% de los pacientes que necesitan ventilación mecánica durante 48 horas se les realiza una traqueostomía^(4,5). En Europa existe escasa documentación al respecto. En un estudio publicado por Fischler et al.⁽⁶⁾ refieren que la frecuencia de realización de traqueos-

tomía en pacientes hospitalizados en UCI y con necesidad de ventilación mecánica oscila del 1,3 al 10%.

Indicaciones

Entre las indicaciones de traqueostomía se incluyen la insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de ventilación mecánica prolongada, la obstrucción de la vía aérea superior y la imposibilidad del manejo de secreciones (Tabla 1)⁽¹⁾. Actualmente, la indicación más frecuente es la necesidad de ventilación mecánica prolongada que representa dos tercios de los casos. La segunda causa más común de traqueostomía es el traumatismo craneofacial grave⁽⁷⁾.

La traqueostomía puede realizarse de forma quirúrgica abierta o percutánea. La técnica percutánea es más rápida, no requiere trasladar al paciente de cuidados críticos y es más barata debido a que no precisa realizarla en el quirófano. Por ello en aquellos pacientes en los que sea posible, la técnica percutánea es de elección⁽¹⁾.

Complicaciones

La incidencia de las complicaciones de la traqueostomía varía según las condiciones en las que se realiza, oscilando entre 0,3 y 3% cuando es de forma electiva y entre el 20 y el 40% cuando se realiza en pacientes de alto riesgo.

Las complicaciones que derivan del procedimiento se dividen en: inmediatas, mediatas y tardías. En el primer grupo (en las primeras 24 horas) se

TABLA 1. Indicaciones de traqueostomía⁽¹⁾.

| |
|---|
| Ventilación mecánica prolongada |
| Cirugía de cabeza y cuello |
| Traumatismo facial |
| Retención de secreciones |
| Obstrucción en la vía respiratoria superior |
| Protección del árbol traqueobronquial en pacientes con riesgo de broncoaspiración |
| Fracaso en la extubación. |

incluyen: fracaso en el procedimiento, embolismo aéreo, aspiración, hemorragia, neumotórax, lesión del cartílago cricoideo y el daño quirúrgico del esófago, nervio laríngeo o de la cúpula pleural. Entre las mediatas (del día 1º al 7º) se encuentran: neumotórax, neumomediastino, hemorragia, infección del estoma, ulceración del estoma, disfagia, decanulación accidental, obstrucción de la cánula con secreciones, enfisema subcutáneo, aspiración y abscesos pulmonares, traqueítis, traqueobronquitis, atelectasia y desplazamiento de la cánula. Finalmente, las tardías (a partir del 7º día) son: neumonía, aspiración, disfagia, decanulación accidental, granulomas traqueales, fistulas traqueocutáneas o traqueoesofágicas, traqueomalacia y estenosis laringotraqueal. La complicación más frecuente es el sangrado postprocedimiento (5%)⁽²⁾.

Parece existir una mayor tasa de complicaciones precoces en la traqueostomía percutánea, aunque de menor gravedad comparada con la traqueostomía quirúrgica⁽³⁾.

CÁNULAS DE TRAQUEOSTOMÍA

La cánula de traqueostomía es un tubo con un diámetro menor al de la tráquea, que se introduce a través del traqueostoma y que sirve para evitar que este se cierre y permitir así la ventilación del paciente. Puede estar fabricado en distintos materiales, como el policloruro de vinilo o PVC, que son las primeras que se usan tras la realización de traqueostomía y se pueden conectar a un respirador; cánulas de plata, en traqueotomía permanente o de larga evolución que no necesiten conectarse a un respirador; y cánulas de silicona, se usan para aquellos que no toleren la cánula de plata, ya que el material es más suave.

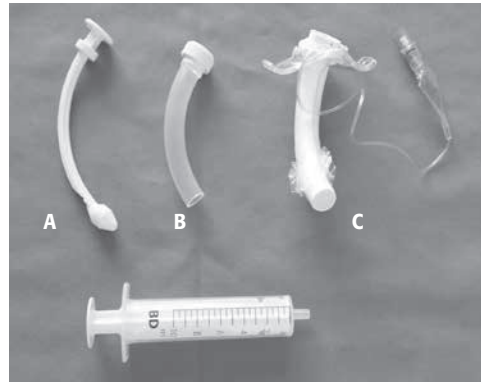


Figura 1. Partes de la cánula. En la figura se puede observar: A) la guía, B) la cánula interna y C) la cánula externa con balón.

Las cánulas se componen de distintas partes (Fig. 1):

- Cánula externa o cánula madre: es la parte que comunica la tráquea con el exterior, su parte más extrema está provista de unas aletas con orificios de sujeción al cuello (aquí se puede leer: la marca, el número del tamaño de la cánula, el diámetro y la longitud). El extremo distal acaba en un extremo romo para evitar dañar la tráquea.
- Cánula interna o camisa interna: tubo hueco que se coloca en el interior de la cánula externa para asegurar la permeabilidad de la vía aérea. Es muy útil para evitar oclusiones y permitir cambios de cánula en situaciones de exceso de secreciones o tapones de moco.
- Balón: es un globo suave de baja presión y gran volumen que rodea el extremo de la cánula externa (se comunica con otro globo exterior de control); al ser llenado de aire, sella la cavidad interna de la tráquea. Se usa en pacientes que necesitan soporte ventilatorio o para ayudar a evitar la broncoaspiración⁽⁴⁾. La presión recomendada para evitar isquemias vasculares debe estar comprendida entre 15-25 cmH₂O (10-18 mmHg). Existen manómetros para controlar la presión de inflado⁽⁵⁾.
- Fiador o guía: a la hora de colocar la cánula, sobre todo en las primeras ocasiones y si se presentan problemas de recanalización, es conveniente que la cánula externa lleve en su interior el fiador o guía. Al ser su extremo distal redondeado y romo,

permite la mejor introducción y recanalización del estoma por la cánula. Una vez insertados, se retira el fiador y se coloca la cánula interna⁽⁸⁾.

Además, las cánulas pueden ser anguladas o curvas con el propósito de mejorar la adaptación a la tráquea. La longitud habitual es de 56 a 90 mm dependiendo de las necesidades del enfermo, aunque existen cánulas extralargas que alcanzan hasta 130 mm. También existen subtipos para escenarios clínicos específicos: a) cánulas extralargas en su rama proximal, apropiadas en pacientes con cuello grande (p. ej. obesos) y b) cánulas extralargas en su rama distal, recomendables para enfermos con traqueomalacia. También existen cánulas fenestradas cuyo objetivo es permitir la respiración comunicada a través de la vía aérea superior y la fonación⁽²⁾.

CUIDADOS DOMICILIARIOS DEL PACIENTE TRAQUEOSTOMIZADO

Una vez que el paciente ha sido dado de alta y ha vuelto a su domicilio, tiene que continuar con el tratamiento y seguimiento prescritos por su médico, así como con los cuidados aprendidos durante su ingreso, entre los que le resaltamos y recomendamos los siguientes: la importancia de una buena higiene del estoma evitando así la formación de costras, y teniendo en cuenta los beneficios de los apósitos traqueales para proteger la piel. Las normas recomendadas a seguir son: lavado de manos antes y después de tocar el estoma; mantener limpia y seca la piel circundante; los primeros días tras el alta, se aconseja la utilización de algún antiséptico del tipo de la povidona yodada; observar el aspecto del estoma vigilando signos de infección; cubrir con un pequeño babero la piel que rodea el orificio; asegurar bien la cánula con una cinta alrededor del cuello de forma segura y cómoda⁽⁶⁾.

Limpieza de la cánula

Es imprescindible mantener limpia la cánula, sin secreciones resacas adheridas en sus paredes y que podrían ser causa de obstrucción. Para su limpieza debe sacarse la parte interna de la externa, limpiar la cánula con ayuda de un cepillo o una gasa con agua y jabón neutro, dejarla durante 10-20 minutos en agua oxigenada templada y secar la cánula posteriormente al aire. La cánula de plata se puede hervir en agua con bicarbonato, cada dos o tres días⁽⁹⁾.

Cambio de cánula

Se recomienda el primer cambio de cánula entre 7-14 días tras su colocación. Posteriormente, la frecuencia del cambio dependerá de las condiciones del enfermo y de las necesidades clínicas. Se deben conocer las recomendaciones del fabricante. En general, se recomienda cambiar la cánula completa entre 30-90 días⁽⁹⁾.

Favorecer una expectoración y evitar tapones de moco

Se aconseja, en primer lugar, controlar la humedad de la casa mediante un humidificador, especialmente por la noche. Posteriormente, evitar secreciones y sequedades y, si fuera necesario, es útil el uso de un aspirador de secreciones^(8,10).

INCIDENCIAS COMUNES Y SOLUCIONES

La adaptación a la nueva situación que supone ser portador de una cánula de traqueotomía, ya sea temporal o permanente, nunca es fácil, y el paciente o sus familiares se pueden encontrar ante ciertas situaciones que les pueden llegar a sobrepasar⁽¹¹⁾.

Obstrucción de cánula por tapón mucoso

Cuando se realiza una traqueostomía, se eliminan las funciones de la vía respiratoria superior, que son de una importancia considerable para el intercambio de gases a nivel alveolar, así como para una correcta producción de moco traqueal. Además, todo ello conlleva una inhibición de los cilios vibrátiles de la mucosa traqueal, responsable del acúmulo de secreciones, que por otra parte se secan con facilidad, contribuyendo a la formación de cilindros y acúmulos de moco. Se asocia también una mayor producción de mucosidad más densa y adherente que da lugar a la formación del tapón mucoso, pudiendo desencadenar un estímulo del reflejo tusígeno, dando lugar a accesos de tos, a veces de manera violenta y continuada⁽¹¹⁾.

Es importante la adopción de determinados cuidados o medidas para aumentar la fluidez del moco, y de la rapidez con que se instaure el proceso de adaptación, que está condicionado por factores individuales de cada traqueostomizado. Ante la sospecha de obstrucción por tapón de moco se debe, en primer lugar, retirar la cánula interna y valorar su permeabilidad. Aspirar secreciones traqueales en el caso de que se disponga de aspirador y alentar al paciente a que

tosa, si es posible⁽¹¹⁾. Este proceso de aspiración no debe durar más de 15 segundos y a una presión entre 80-120 mmHg. Si no se consigue extraer el tapón mucoso, se puede instilar solución salina o mucolítico por la traqueostomía, en forma de bolos de no más de 1 cc cada vez con aspiración posterior. Si persiste el problema se procederá a la retirada de toda la cánula y valoración mediante visualización directa del trayecto traqueal⁽⁹⁾.

Para evitar la formación de tapones mucosos se aconseja mantener una hidratación adecuada, humidificación del ambiente, realizar tratamiento con mucolítico si existen secreciones espesas, cambios de cánula frecuentes y fisioterapia respiratoria⁽⁹⁾.

Desplazamiento de cánula/ decanulación accidental

Durante los movimientos del paciente traqueostomizado, si la fijación de la cánula no es la adecuada, puede suceder que se desplace la cánula o incluso se extruya completamente. Este hecho puede ser percibido justo en el momento en que ocurre o bastante tiempo después. Si se descubre justo en el momento, simplemente recolocar cánula y fijar adecuadamente. Si no resulta posible, procederemos a colocar una cánula de menor tamaño o, en su defecto, se puede colocar la propia cánula interna de la que era portador, ya que es de un diámetro menor, para posteriormente intentar recanular con su cánula habitual⁽⁹⁾. Los movimientos de recolocación de la cánula, si no se realizan con el cuidado suficiente, pueden provocar la formación de una "falsa vía" en el tejido celular subcutáneo o peritraqueal (o sea, un trayecto artificial en el tejido blando que no comunica el exterior con la tráquea). La forma de prevenirlo pasa por un cuidado estricto en los cambios de cánula, que deben realizarse siempre con luz suficiente y visualizando directamente el trayecto traqueal⁽⁹⁾.

Broncoaspiración/salida de alimento periestomal

Puede suceder en pacientes traqueostomizados que durante la deglución, tanto de alimentos sólidos como de líquidos, presenten cuadro de tos, ahogamiento o salida de alimento o líquido alrededor del estoma o directamente por la cánula.

Para la prevención de la broncoaspiración se recomiendan alimentos de consistencia espesa y usar espe-

santes, vigilar al paciente mientras come y bebe, insistir al paciente en una adecuada masticación y deglución de manera relajada y mantener una postura adecuada a la hora de la deglución y, por último, si fuera necesario debería ser valorado por el especialista⁽⁸⁾.

Complicaciones del estoma y/o periestomales

Dentro de las complicaciones del estoma destacan:

- **Dermatitis periestomal**, que se define como la erosión e inflamación de la epidermis de la zona que rodea al traqueostoma. El factor principal que predispone a esta alteración es la humedad de la zona provocada por el acúmulo de secreciones procedentes del tracto respiratorio, favoreciendo el proceso alteraciones cutáneas previas y tratamientos que alteran la barrera cutánea, como es el caso de la radioterapia. Otras causas de dermatitis periestomal son irritación mecánica, dermatitis alérgica, dermatitis infecciosa y la propia radiodermatitis⁽⁹⁾.
- **Granuloma periestomal o hipergranulación**. Consiste en una reacción inflamatoria caracterizada por la formación de un tejido de granulación alrededor del borde estomal. Esto puede ocasionar ciertos problemas, como el déficit de epitelización de traqueostoma, el sangrado periestomal al cambio de cánula o la estenosis del traqueostoma. Este tipo de tejido de granulación se desarrolla alrededor de una herida favorecido por fenómenos infecciosos, inflamatorios, edema o reacción de cuerpo extraño. Para la prevención es recomendable evitar la fricción mediante una adecuada fijación de la cánula, ser cuidadosos a la hora de los cambios y usar siempre una cánula de tamaño adecuado al estoma⁽⁹⁾.
- **Hemorragia periestomal o incluso hemoptisis**. El sangrado alrededor de la cánula o por su interior puede ser indicativo de diferentes procesos, tanto banales como de mayor gravedad, por tanto es importante tener en cuenta lo siguiente: ante un cuadro de hemoptisis aislado, de escasa cuantía, autolimitado o incluido dentro de un proceso catarral, la actitud debe ser expectante. En ocasiones el sangrado puede aparecer después de haber hecho una aspiración muy vigorosa, lo que provocaría irritación o incluso laceración traqueal.

También puede aparecer sangrado coincidiendo con el cambio de cánula, por la existencia de una úlcera, erosión o granuloma por el propio roce de la cánula⁽⁸⁾.

- La **úlcera peristomal por presión**. Se define como una alteración de la barrera cutánea y tejido subyacente que aparece como resultado de una presión continuada sobre una misma zona, desarrollándose una isquemia y alteraciones en diversos grados sobre la piel afectada. La causa principal de desarrollo es el roce de la cánula de la traqueotomía, bien en el trayecto traqueal o bien peristomal. Lo más importante es evitar la sobreinfección y la presión en la zona. Es importante una correcta limpieza de la zona y el uso de alguna crema de barrera, que favorezca la granulación. Para su prevención hay que asegurar una correcta inspección y limpieza diaria de la zona, hay que realizar cambios de cánula frecuentes y cambios posturales del paciente, una adecuada hidratación de la piel así como correcta alimentación para garantizar las mejores condiciones orgánica y tratamiento precoz de las alteraciones cutáneas⁽⁸⁾.

APLICACIÓN DE FÁRMACOS INHALADOS

En la mayoría de las enfermedades de la vía respiratoria, el tratamiento de elección es la vía inhalada, ya que presenta ventajas respecto a otras vías por su acción directa sobre el órgano diana, mayor rapidez de acción, dosis menores y menor incidencia de efectos adversos sistémicos. En el caso de aquellas enfermedades que durante su curso precisan de forma transitoria o permanente de una vía respiratoria artificial, también se ha demostrado una mayor eficacia de la vía inhalatoria sobre cualquier otra, aunque con algunas consideraciones.

Entendemos como vías respiratorias artificiales el tubo de traqueostomía (TT) y el tubo endotraqueal (TET). Ambos son usados comúnmente para la administración de aerosolterapia, tanto en pacientes en cuidados críticos y conectados a ventilación mecánica (VM), como en situaciones de cronicidad, con o sin necesidad de VM⁽¹²⁾.

Algunas de las consideraciones a tener en cuenta en las terapias inhaladas en este grupo de pacientes son las características propias del aerosol, los factores dependientes del paciente como los volúmenes y flujos y los mecanismos de depósito del aerosol. Es de


vital importancia el control de cada una de ellas para asegurar un buen depósito del fármaco en pacientes traqueostomizados con enfermedades respiratorias crónicas⁽¹³⁾.

- Factores dependientes del paciente: flujos inspiratorios (entre 30 y 60 L/min), volumen inspiratorio y la frecuencia respiratoria, son factores que influyen de forma directa en el depósito pulmonar, tanto en el uso de nebulizadores tipo jet como en inhalador de cartucho presurizado o inhalador presurizado de dosis medida (pMDI)⁽¹⁴⁾. La pausa de apnea posterior a la inhalación de 6 a 10 segundos aumenta el depósito.
- Características propias del aerosol: en primer lugar, el tamaño de la partícula, que debe oscilar entre 0,5 y 5 μm . También es preciso mantener un grado de humedad que impida una gran absorción de agua por parte de las partículas que componen el aerosol, lo que ocasionaría un crecimiento higroscópico de las partículas y por tanto aumento de la impactación en el propio tubo o vías aéreas principales. Es importante mantener limpia la cánula de secreciones para evitar el aumento de resistencias.

El depósito de aerosol se ve alterado por el menor diámetro de la vía aérea artificial y por la localización del nebulizador en el circuito ventilatorio, de forma que el uso de una pieza en Y en la rama inspiratoria del circuito con los nebulizadores tipo jet o una cámara de inhalación en el caso de uso de pMDI, pueden actuar a favor de un mayor depósito pulmonar, siendo necesario en ambos casos una sincronización con la fase inspiratoria del ventilador para aumentar la liberación^(15,16). En el caso del TET, el diámetro de la luz interna del tubo supone de un 30-50% de la luz traqueal, lo que parece interferir en la liberación del aerosol, así como el aumento de las resistencias detectadas al comparar con pacientes no canulados⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. El depósito de aerosol en las cánulas ha sido poco investigado. En un estudio de O'Riordan⁽²⁰⁾ en adultos, se estimó que el depósito en la cánula era, aproximadamente, un 10% de la dosis nominal del nebulizador. El uso de dispositivos de interfase como tubo en T ha demostrado un aumento del depósito del fármaco del aerosol en comparación con el uso de mascarilla en pacientes traqueostomizados⁽²¹⁾.

Ari et al.⁽¹²⁾, con el fin de responder a las cuestiones de cuánto aerosol alcanza la vía aérea según

TABLA 2. Técnica de administración de aerosol pMDI con o sin cámara espaciadora en paciente con traqueostoma y nebulizadora través de mascarilla tipo Venturi.

| Aerosol pMDI | Nebulizador |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Aspirar secreciones de la cánula o traqueostoma. 2. Agitar el inhalador (es importante evitar el efecto freom-frio). 3. Colocar pMDI en la cámara espaciadora en la ranura adaptada para este en el caso de que se haga uso de esta. 4. Conectar la cámara a la cánula o directamente en el traqueostoma. 5. Administrar el inhalador a la dosis recomendada, recordando esperar al menos 30 segundos entre dosis. 6. Respirar durante 5 a 6 ciclos con la cámara y aguantar la respiración de 6-10 segundos. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Aspirar secreciones de la cánula o traqueostoma. 2. Colocar mascarilla sobre cánula de traqueostomía o traqueostoma utilizando como sujeción una goma elástica adaptable. 3. Añadir el fármaco en la cazoleta habilitada para este fin. 4. Conectar a toma de oxígeno o aire comprimido para nebulizar.  |

la interfase utilizada en TET y TT, encuentran que en el 35-41% de los casos la eficiencia fue mayor con el uso de cualquier interfase en TT, y comparando el uso de tubo en T con la mascarilla de traqueostomía la liberación de aerosol fue mayor en el primero⁽²¹⁾. Este mismo autor, y siguiendo la misma línea, realiza posteriormente un estudio en el que cuantifica y compara la eficiencia en la aerosolterapia con ventilación mecánica crónica en pacientes con TT. Para ello, utiliza pMDI y nebulizadores tipo jet, concluyendo que la cantidad de fármaco que alcanza el objetivo final es mayor en TT que en TET y que el modo de administración mediante pMDI fue superior al nebulizador tipo jet⁽²²⁾.

Del mismo modo a lo expuesto hasta el momento en pacientes conectados a VM, la administración de aerosolterapia en pacientes no ventilados, ya sea con cánula de traqueostomía o a través del traqueostoma (normalmente en pacientes laringectomizados), depende de todo lo referido anteriormente en cuanto a características del aerosol y del paciente. Los aerosoles aptos para este tipo de pacientes van desde sistemas con mascarilla tipo Venturi, pMDI, o dispositivos de polvo seco como Aerolizer®, o multidosis como Turbuhaler® o NEXThaler®⁽²³⁾. Existen también cámaras espaciadoras, especialmente creadas para pacientes

con traqueostoma, con o sin cánula (Aerotrach Plus®), aunque no es la única que puede ser útil (Volumatic®, Nebuhaler® o Prochamber®, que pueden ser usadas con o sin mascarilla). En la tabla 2 se muestran los pasos a seguir para una correcta administración del aerosol en pacientes traqueostomizados con cánula o sin ella.

CONCLUSIONES

Dicho esto, y en base a los hallazgos descritos en la literatura podemos extraer las siguientes conclusiones:

- La incidencia de traqueostomizados es alta en nuestro medio, por lo que requiere un adecuado conocimiento del manejo de este tipo de pacientes, precisen o no soporte ventilatorio.
- En VM crónica domiciliar es útil la administración de aerosoles, tanto por nebulizadores tipo jet como por pMDI, colocados en la rama inspiratoria del circuito (es importante el uso de cámaras con los pMDI) y coordinar con la fase inspiratoria.
- Los dispositivos pMDI proporcionan un mayor depósito en vías aéreas distales, y este depósito aumenta con el uso de tubo en T. Se ha comprobado que el uso de un aerosol muy próximo a la cánula aumenta la impactación sobre ella, y

por tanto, disminuye el depósito pulmonar⁽²⁴⁾. El tamaño de las partículas del aerosol deben comprender un DMMA inferior a 5 µm para alcanzar la pequeña vía respiratoria. El grado de humedad también debe ser el óptimo para evitar la impactación en el tubo traqueal o las grandes vías respiratorias.

- El uso de dispositivos para administración de aerosoles es similar a los utilizados en pacientes con vía aérea natural, aunque existen algunos dispositivos, como cámaras espaciadoras específicas para este tipo de pacientes. Es importante un correcto adiestramiento en el uso de cada uno de los dispositivos para conseguir un resultado óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

- Cheung NH, Napolitano LM. Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respir Care*. 2014; 59: 895-919.
- Che-Morales JL, Díaz-Landero P, Cortés-Tellés A. Manejo integral del paciente con traqueostomía. *Neumol Cir Tórax*. 2014; 73: 254-62.
- Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med*. 2010; 38: 1947-53.
- Quality of Life After Mechanized Ventilation in the Elderly Study Investigators. Two-month mortality and functional status of critically ill adult patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Chest*. 2002; 121: 549-558.
- Yu M. Tracheostomy patients on the ward: multiple benefits from a multidisciplinary team? *Crit Care*. 2010; 14: 109.
- Fischler L, Erhart S, Kleger GR, Frutiger A. Prevalence of tracheostomy in ICU patients. A nation-wide survey in Switzerland. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 1428-33.
- Freeman BD, Borecki IB, Coopersmith CM, Buchman TG. Relationship between tracheostomy timing and duration of mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2513-20.
- Caravaca García A. Manual de manejo de la traqueotomía para sanitarios y pacientes. 1ª ed. Albacete: LiberLIBRO.com; 2014.
- Associació Pneumologia Sant Pau. Protocolos y procedimientos del Servicio de Neumología de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2015.
- Dennis-Rouse MD, Davidson JE. An evidence-based evaluation of tracheostomy care practices. *Crit Care Nurs Q*. 2008; 31: 150-60.
- Russell C, Matta B. Tracheostomy, A multiprofessional handbook. 1ª ed. San Francisco: Greenwich Medical Limited; 2004.
- Ari A. An in vitro evaluation of aerosol delivery through tracheostomy and endotracheal tubes using different interfaces. *Respir Care*. 2012; 57: 1066-70.
- Área de asma de SEPAR, Área de enfermería de SEPAR, Departamento de asma ALAT. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(Supl 1): 2-14.
- Guerin C, Fassier T, Bayle F, Lemasson S, Richard J. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation: how to optimize it and for which clinical benefit? *J Aerosol Med*. 2008; 21: 85-95.
- Newhouse MT, Fuller HD. Rose is a rose. Aerosol therapy in ventilated patients: nebulizers versus metered-dose inhalers-A continuing controversy. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148: 1444-6.
- Chatmongkolchart S, Schettino GPP, Dillman C, Kacmarek RM, Hess DR. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during non invasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med*. 2002; 30: 2515-9.
- Takaya T, Takeyama K, Takiguchi M. The efficiency of beta 2-agonist delivery through tracheal tubes with the metered-dose inhaler: an in vitro study. *J Anesth*. 2002; 16: 284-8.
- Dhand R. Special problems in aerosol delivery: artificial airways. *Respir Care*. 2000; 45: 636-45.
- Wright P, Marini J, Bernard G. In vitro versus in-vivo comparisons of endotracheal tube airflow resistance. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140: 10-6.
- O' Riordan T, Palmer L, Smaildone G. Aerosol deposition in mechanically ventilated patients. Optimizing nebulizer delivery. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 1474-5.
- Piccuito C, Hess D. Albuterol delivery via tracheostomy tube. *Respir Care*. 2005; 50: 1071-6.
- Ari A, Harwood RJ, Sheard MM, Fink JB. Pressurized metered-dose inhalers versus nebulizers in the treatment of mechanically ventilated subjects with artificial airways: An in vitro study. *Respir Care*. 2015; 60: 1570-4.
- Brau A, Canela C, Murillo C. ¿Cómo se utilizan los dispositivos de inhalación? *FMC*. 2014; 21: 153-9.
- Íñiguez F. Terapia inhalatoria en los pacientes con ventilación mecánica domiciliar. *Neumol Pediatr*. 2008; 3(supl): 87-99.

Manejo del paciente con derrame pleural

R. García Montesinos, M.C. Vera Sánchez, E. Cabrera César, L. Piñel Jiménez

INTRODUCCIÓN

En condiciones fisiológicas existen unos 10-15 ml de líquido pleural (LP) en cada hemitórax, que lubrican y facilitan el desplazamiento de las dos hojas pleurales que delimitan la cavidad pleural, un espacio virtual con presión negativa que mantiene el pulmón expandido. Se denomina derrame pleural (DP) al acúmulo de líquido en el espacio pleural.

Tanto la pleura parietal como la visceral están irrigadas por vasos dependientes de la circulación sistémica, pero difieren en el retorno venoso, pues los capilares de la pleura visceral drenan en las venas pulmonares, mientras que los de la parietal lo hacen en la vena cava. El LP proveniente de ambas hojas fluye a la cavidad pleural a un ritmo de unos 0.5 ml/hora. La circulación linfática, especialmente la de la pleura parietal, tiene un papel primordial en la reabsorción de líquido y células desde el espacio pleural, que es más intensa en las zonas más declives del tórax, y aumenta mucho cuando existe DP.

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DEL DERRAME PLEURAL

- **Aumento de la presión hidrostática** a nivel de los capilares de la circulación pulmonar, como ocurre en la insuficiencia cardíaca. Da lugar a trasudados.
- **Descenso de la presión oncótica** en los capilares por hipoproteinemia (sobre todo hipoalbuminemia), independientemente de su causa. Produce trasudados.
- **Aumento de la presión negativa del espacio pleural**, como sucede en la atelectasia total del

pulmón. El LP suele ser un trasudado si no hay otros mecanismos asociados.

- **Aumento de la permeabilidad capilar** a nivel de la pleura, por una patología propia, ya sea de causa infecciosa, neoplásica o inmunológica. Origina exudados.
- **Alteración del drenaje linfático**, ya sea por bloqueo de los ganglios linfáticos subpleurales o mediastínicos, como ocurre en las neoplasias, o por rotura del conducto torácico, como sucede en los traumatismos. Produce trasudados, exudados o quilotórax.
- **Paso de líquido desde la cavidad peritoneal**, a través de pequeños defectos del diafragma o de los linfáticos diafragmáticos. El LP es igual al líquido ascítico.

Están implicados varios mecanismos en los **traumatismos torácicos** y la **yatrogenia** (exploración instrumental de la pleura, vías centrales, colocación de marcapasos, esclerosis de varices y otros).

DIAGNÓSTICO DE DERRAME PLEURAL

Es fundamental una **historia clínica** con la ocupación laboral, posible exposición a tabaco y asbesto, enfermedades previas o actuales, sobre todo cardiopatías, hepatopatías y nefropatías crónicas, neoplasias y colagenosis, y los fármacos usados.

Síntomas

- **Disnea.** Es el síntoma más frecuente. Se produce cuando el DP es de cierta cuantía, aproxima-

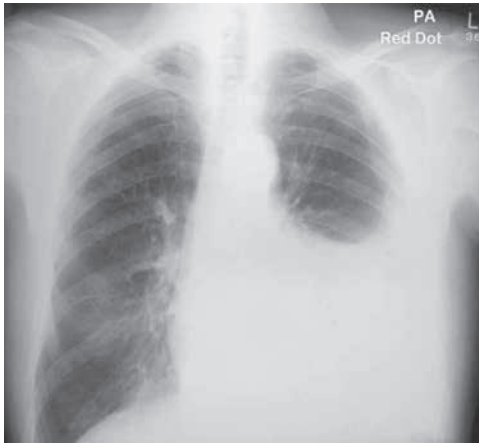


Figura 1. Derrame pleural "típico".



Figura 2. Derrame pleural masivo.

damente mayor de un tercio de hemitórax, o bien cuando, siendo menos severo, acompaña a otra patología pulmonar o cardíaca. También influyen en su presencia la asociación de dolor y la rapidez de producción del DP. La disnea puede aumentar con el decúbito contralateral al derrame.

- **Dolor pleurítico.** La pleura visceral carece de terminaciones nerviosas, por lo que el "dolor pleurítico" es por afectación de la pleura parietal. Habitualmente el dolor se refleja en la pared torácica, excepto cuando la lesión afecta a la parte central del diafragma, inervada por el nervio frénico, y el dolor se irradia al hombro y cuello. Aparece, sobre todo, cuando existe una patología primaria de la pleura. No suele producirse cuando el DP es secundario a patología extrapleural.
- **Tos seca,** por irritación pleural.

Exploración física

La semiología del DP es evidente cuando es de una cierta cuantía y, en ocasiones, está influida por las características anatómicas de la pared torácica. Si es severo el hemitórax puede estar abombado y poco móvil. En la zona afecta existe abolición de la ventilación, con disminución de la transmisión de las vibraciones vocales y matidez a la percusión, y en ocasiones un "roce" o un "soplo" en el límite superior del derrame. La búsqueda de estos signos es fundamental al realizar la toracocentesis.

Métodos de imagen

1. Radiografía de tórax (Rx), posteroanterior y lateral

El DP comienza a ser visible en la Rx posteroanterior cuando la cantidad de LP es mayor de unos 100 ml. Cuando el LP está libre, adopta una forma típica de menisco (Fig. 1) de concavidad hacia arriba (aparente) en ambas proyecciones. Con frecuencia el LP se encapsula o presenta tabicaciones en su interior, y entonces no presenta esta morfología. Cuando el DP es severo, produce desplazamiento mediastínico contralateral (Fig. 2).

A veces el LP se localiza en las cisuras interlobares o subpulmonar (Fig. 3), caracterizándose en este último caso porque la parte más alta de la aparente cúpula del diafragma está desplazada hacia la pared torácica, o porque la burbuja gástrica está a más de 2 cm de la supuesta cúpula diafragmática.

Es difícil conocer la cuantía del DP cuando la Rx está hecha en decúbito. Cuando es muy pequeño y se duda si es un engrosamiento pleural, o que tenga un componente subpulmonar, o se quiere confirmar que el líquido está libre, se puede hacer una Rx en decúbito homolateral, aunque es más fácil en estos casos recurrir a la ecografía.

Cuando el DP se presenta con un nivel horizontal es debido al paso de aire a la cavidad pleural (**hidroneumotórax**). La presencia de aire en escasa cantidad

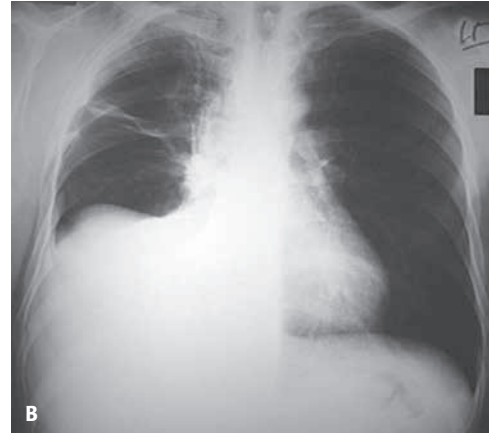
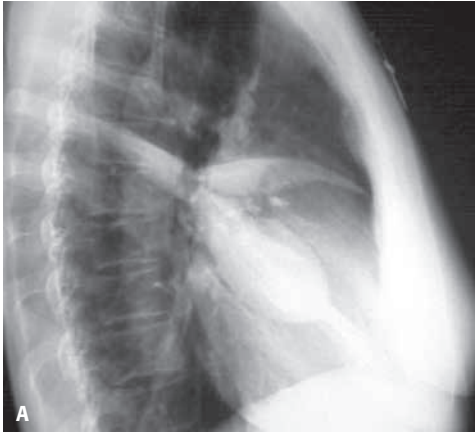


Figura 3. Formas "atípicas" de derrame pleural: A) en cisuras y B) subpulmonar.

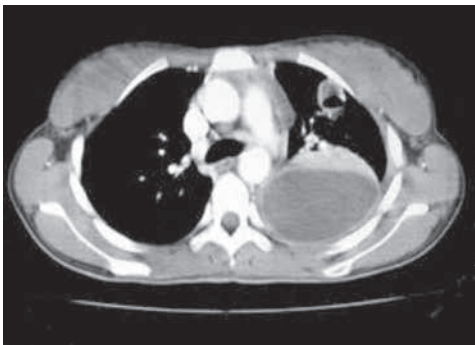


Figura 4. Derrame pleural encapsulado y nódulo cavitado.

puede ser debido a una toracocentesis previa, una fístula broncopleural o a la infección por gérmenes productores de gas, sobre todo anaerobios.

2. Tomografía computarizada (TAC) de tórax

Es más sensible que la Rx simple, ya que el DP es visible con una mínima cuantía de líquido. La TAC ayuda a cuantificar este volumen⁽¹⁾. Tiene especial interés para valorar patología pulmonar asociada y en el DP "encapsulado". Si se sospecha malignidad o que la etiología es por patología abdominal, se debe ampliar al abdomen. Hay que sospechar neoplasia si hay engrosamiento difuso de la pleura parietal mayor de 1 cm, engrosamiento "circunferencial" de toda la pleura o existen metástasis hepáticas. Se puede usar como guía para la biopsia si el DP es pequeño y existe

engrosamiento pleural. Se produce neumotórax en el 16% de los pacientes⁽²⁾. (Fig. 4)

3. Ecografía torácica⁽³⁾

Ayuda a localizar el DP pequeño o "encapsulado", sobre todo para la toracocentesis, que se puede hacer ecoguiada. Sirve para cuantificar con precisión el volumen del DP en pacientes en ventilación mecánica o que no toleran la bipedestación. También distingue entre derrame y engrosamiento pleural.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Toracocentesis diagnóstica

Es el primer procedimiento a realizar para establecer la etiología del DP que tiene, al menos, una mínima cuantía, salvo que el diagnóstico sea evidente. Se debe extraer una muestra de unos 15-20ml. de LP para hacer bioquímica (proteínas totales, LDH, glucosa, ADA), pH, celularidad (recuento de hemáties, leucocitos y células mesoteliales), citología y cultivo-baciloscopia. La valoración de los resultados, junto a la historia clínica y la analítica de sangre, con frecuencia diagnostican la etiología⁽⁴⁾.

La contaminación por sangre de la muestra modifica sus parámetros, pero para eso la cantidad de sangre tiene que ser importante. El anestésico local puede modificar el pH. Son contraindicaciones relativas la alteración de la coagulación (INR >1,5) y la trombopenia (< 50.000 plaquetas/mm³). Sus complicaciones más frecuentes son la reacción vagal (10-14%) y el

neumotórax (3-8%). No precisa radiografía de control salvo sospecha de neumotórax o en pacientes con ventilación mecánica.

Cuando hay cantidad importante de líquido y el enfermo tiene disnea, se puede recurrir a la **toracocentesis evacuadora**, que debe hacerse lentamente y sin sobrepasar los 1-1,5 L. Es recomendable la medición de la presión intrapleural durante el procedimiento. Son útiles los manómetros digitales⁽⁵⁾. Se debe interrumpir si produce tos o dolor torácico.

1. Valoración inicial del LP

Lo primero es conocer si se trata de un exudado o un trasudado. Se considera **exudado** si cumple alguno de los clásicos criterios de Lights:

- Relación Proteínas totales_{LP}/Proteínas totales_{plasma} > 0,5 o
- Relación LDH_{LP}/LDH_{plasma} > 0,6 o
- LDH en LP > 2/3 de su valor normal en plasma.

En este caso, el LP suele ser de color amarillo oscuro, aunque puede ser serohemático o de otra naturaleza. Con frecuencia precisan otros procedimientos diagnósticos.

Los **trasudados** suelen tener un color amarillo claro, son producidos por patología extrapulmonar y habitualmente no precisan otros estudios. Otros hallazgos bioquímicos característicos, pero no diagnósticos, son: colesterol bajo (< 50 mg/dl), pH mayor que el pH arterial y recuento de hemáties y leucocitos muy bajo.

Los criterios de Lights tienen una sensibilidad cercana al 100% para los exudados, pero menor especificidad, pues el 15-30% de los trasudados son erróneamente considerados exudados. Se siguen considerando los criterios más idóneos para distinguir entre ambos.

Las **etiologías** posibles del DP son muy numerosas (Tabla 1). La causa más frecuente de trasudados es la insuficiencia cardiaca (21% del total de DP). La gran mayoría de los exudados, en nuestro medio, son de origen neoplásico (27%), paraneumónicos y empiemas (19%) y tuberculosos (9%)⁽⁶⁾.

Biopsia pleural

Tiene especial interés cuando se plantea etiología tuberculosa, donde tiene una sensibilidad del 90%. También es una alternativa a la toracoscopia, para el diagnóstico del DP sospechoso de malignidad⁽⁷⁾. En estos casos la sensibilidad está en torno al 50% y

TABLA 1. Etiología de los trasudados y exudados.

| Trasudados |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiaca congestiva • Cirrosis hepática descompensada • Insuficiencia renal crónica (o exudado) |
| <p>Infrecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • S. vena cava superior • Pericarditis constrictiva • Hipotiroidismo • Síndrome nefrótico • Diálisis peritoneal • Urinotórax • Postparto |
| Exudados |
| <p>Infeciosos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paraneumónico/empiema • Tuberculosis • Actinomicosis, Nocardia y hongos |
| <p>Neoplásicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de pulmón (10% trasudado) • Mesotelioma difuso • Metástasis (mama, digestivo, ovario, otros) • Linfomas/leucemias/mieloma |
| <p>Inflamatorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pericarditis aguda • Síndrome de Dressler • Artritis reumatoide/lupus eritematoso • Enfermedad de Wegener • Sarcoidosis • Enfermedades sistémicas infrecuentes |
| <p>Patología abdomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía/absceso subfrénico • Pancreatitis/pseudoquistes pancreático • Rotura de esófago • Síndrome de Meigs (raro trasudado) • S. hiperestimulación ovárica/endometriosis • Rotura de embarazo ectópico |
| <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo pulmonar (raro trasudado) • Traumatismos torácicos/RCP • Cirugía cardiaca • Rotura de aneurisma de aorta • DP "benigno" por asbesto • Radioterapia • Fármacos: amiodarona, metotrexato, dasatinib, bromocriptina y otros menos usados |

Las no marcadas con negrita son las etiologías infrecuentes.

aumenta hasta el 60% con una citología asociada. Si la biopsia a ciegas es negativa, es mejor realizar una toracoscopia que una segunda biopsia.

Está contraindicada en casos de alteraciones de la coagulación, trombopenia inferior a 50.000/mm³, insu-

ficiencia respiratoria (riesgo de neumotórax) y DP muy pequeño. Puede producir diseminación tumoral en la vía de la aguja en los mesoteliomas. Su complicación más frecuente es el neumotórax (< 10%); son raras la infección pleural, el hemotórax o la laceración de hígado o bazo. Se debe realizar radiografía de control tras el procedimiento.

Toroscopia

Indicada en pacientes mayores de 40 años cuando el DP es un exudado y, por el contexto clínico y características del LP, se han descartado otras etiologías. Si el DP es masivo y el LP serohemático, la probabilidad de malignidad es muy alta, y estaría especialmente indicada como primer procedimiento diagnóstico. Su sensibilidad es mayor del 90% y aumenta si se asocia una citología.

Sus contraindicaciones son las alteraciones de la coagulación similares a las de la biopsia y la ausencia de cámara pleural. Se debe realizar control radiológico posterior. Debe ser sustituida por la biopsia pleural con técnicas de imagen en algunos pacientes debilitados o cuando no hay líquido pleural, y se obtienen resultados similares^(8,9).

Otras exploraciones

Indicadas en situaciones concretas:

- **Fibrobroncoscopia.** Es la primera exploración a realizar en caso de que por la clínica, la Rx o la TAC, con masa, atelectasia o adenopatías, se valore un carcinoma de pulmón como primera posibilidad etiológica.
- **Tomografía por emisión de positrones.** Es útil en el diagnóstico del DP maligno, especialmente el mesotelioma⁽¹⁰⁾. Se precisa más experiencia.
- **Resonancia magnética.** Con resultados parecidos a la TAC, rara vez está indicada.

Aún aplicando todas las técnicas diagnósticas, la etiología del DP queda sin filiar en aproximadamente un 5-10% de los enfermos. En estos casos se recomienda seguimiento. Un porcentaje bajo de estos pacientes tendrán una neoplasia.

MANEJO DEL DERRAME PLEURAL (Fig. 5)

Trasudados

Su diagnóstico etiológico está en función del contexto clínico, y su tratamiento es el de la enferme-

dad que lo produce. Su causas más frecuentes son la insuficiencia cardíaca y la descompensación de la cirrosis hepática.

En la **insuficiencia cardíaca**⁽¹¹⁾ el DP habitualmente es menor de un tercio del hemitórax y puede ser bilateral (60%), unilateral derecho (30%) o solo izquierdo. A veces el LP se acumula en las cisuras, produciendo un "tumor fantasma". Hasta un 25% de estos pacientes, sobre todo si están tratados con diuréticos, presentan "falsos exudados", habitualmente con valores en el límite. En estos casos, si la diferencia entre la albúmina en suero y en LP es mayor de 1,2 g/dl, se asume que es un trasudado. También es útil el péptido natriurético NT-proBNP, que está elevado en el LP (> 1.500 pg/ml) en más del 85% de los "exudados" cardíacos⁽¹²⁾. Su valor se correlaciona muy bien con sus niveles en sangre, por lo que si se dispone de estos no es necesaria su determinación.

La **toracocentesis** está indicada si existe duda diagnóstica o aparece fiebre o dolor pleurítico. Cuando el DP es severo y produce disnea, se puede hacer una toracocentesis evacuadora o, a veces, poner un drenaje torácico. En caso de recidiva se ha usado la pleurodesis, con malos resultados. Se están probando los catéteres pleurales tunelizados.

Exudados de etiología específica

1. DP paraneumónico (DPPN) y empiema

El DPPN es el asociado a neumonía, absceso o bronquiectasias infectadas. Puede existir infección pleural sin lesión pulmonar. Son frecuentes la fiebre elevada y el dolor pleurítico. Casi la mitad de las neumonías bacterianas presentan DP durante su evolución, y alrededor de un 40% de estos son DPPN complicados o empiemas. Se considera **DPPN complicado** si el pH del LP es < 7,20, o el DP está loculado o el cultivo es (+). Criterios accesorios son la existencia de una glucosa menor de 60 mg/dl. o una LDH mayor de 1.000 UI/ml. Una proteína C reactiva mayor de 100 mg/L en LP o de 200 mg/L en sangre ayuda a su diagnóstico⁽¹³⁾. En el **empiema** el LP es purulento, con pH < 7, glucosa prácticamente nula y LDH muy elevada.

Los **cultivos** son positivos en más del 50% de los DPPN complicados y los empiemas⁽¹⁴⁾. En las infecciones comunitarias los gérmenes más frecuentes son el *Streptococcus pneumoniae* y el *Streptococcus milleri*

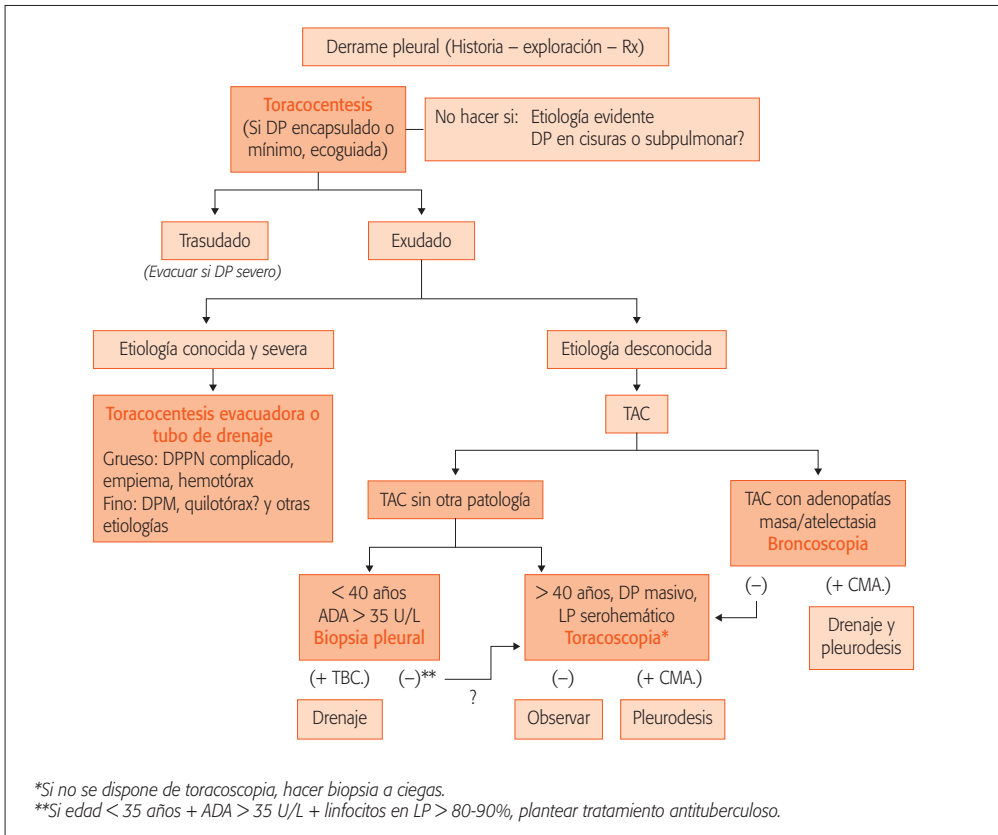


Figura 5. Algoritmo de diagnóstico y manejo del derrame pleural.

y, si la neumonía sigue a un traumatismo torácico o cirugía, el *Staphylococcus aureus*; si se ha producido por un mecanismo de aspiración, se deben valorar los anaerobios, con frecuencia subestimados por ser difíciles de cultivar. Si la infección es nosocomial, predomina el *S. aureus* meticilínresistente, seguido de bacilos Gram (-), sobre todo *E. coli*, *Enterobacter sp.* y *Pseudomonas aeruginosa*, y los anaerobios. Con frecuencia la flora es mixta. Las infecciones por hongos son infrecuentes.

El **tratamiento** está basado en el inicio precoz y adecuado de **antibióticos**, y en plantear un probable drenaje pleural. En el DPPN complicado y en el empiema, si la infección es comunitaria, está indicada una cefalosporina de 3ª generación (si hay alergia, sustituir por levofloxacino) combinada con clindamicina o metronidazol. Si la infección es nosocomial, y considerando la flora de cada hospital, los antibióticos recomendados son la vancomicina o linezolid, las cefa-

losporinas de 3ª (ceftazidima, cefepime) o penicilinas antipseudomonas (piperacilina-tazobactam, carbapenem) y el metronidazol. Se deben mantener al menos dos semanas.

En el caso de DPPN no complicado de cierta cuantía, se debe hacer toracocentesis evacuadora o, si la evolución es tórpida, poner un drenaje torácico. En el caso de DPPN complicado es imprescindible colocar un **drenaje**, no existiendo estudios que indiquen una ventaja clara de los drenajes finos o de los gruesos. Vemos más indicados los gruesos porque no dan problemas de obstrucción o acodamiento, como a veces ocurre con los finos.

Se debe iniciar precozmente el tratamiento con **fibrinolíticos**. Se han usado la uroquinasa, a dosis variables, usualmente 100.000 UI/12-24 horas (máximo 6 días), la estreptoquinasa y la alteplasa, sin que existan diferencias importantes entre ellos, aunque la uroquinasa puede ser más eficaz que la alteplasa

en el DPPN, y con menos efectos adversos⁽¹⁵⁾. Están contraindicados si se sospecha fístula broncopleural. El drenaje se debe retirar cuando el débito es menor de 50-100 ml/24 h. Excepcionalmente, puede ser necesaria la colocación de un segundo drenaje si la evolución clínica es desfavorable.

El **tratamiento quirúrgico** está indicado si falla el tratamiento mencionado. Se puede hacer cirugía toracoscópica o decorticación pleural por toracotomía⁽¹⁶⁾.

2. DP tuberculoso

Representa el 10-15% de los DP estudiados mediante toracocentesis en España, aunque su incidencia tiende a disminuir⁽¹⁷⁾. Es producido por una respuesta inmune retardada frente a antígenos del *M. tuberculosis* que alcanzan la pleura desde focos subpleurales. Se puede presentar a cualquier edad pero es más frecuente en menores de 45 años. Las dos terceras partes son varones y su incidencia es mayor en sujetos infectados por el VIH.

Clínicamente puede presentarse de forma aguda o con frecuencia subaguda, con tos, dolor torácico, fiebre, síndrome constitucional, sudoración y disnea si es severo. El DP suele ser unilateral (95%), con más frecuencia derecho, de tamaño pequeño-moderado, aunque en ocasiones es masivo y a veces loculado (30%). En un tercio de los pacientes el test de tuberculina es negativo. Hay enfermedad pulmonar coexistente en la TAC en más del 40-85% de los pacientes⁽¹⁴⁾. El empiema tuberculoso es muy raro.

El **LP** es un exudado de predominio linfocitario (> 90%), aunque pueden predominar los neutrófilos en fases iniciales, con glucosa menor de 60 mg/dl y escaso número de células mesoteliales (< 5%). Su característica más peculiar es tener una **adenosín deaminasa (ADA)** elevada, a expensas de la isoenzima ADA2. Con un valor de corte actualmente aceptado de 35 U/L, muestra una sensibilidad superior al 88% y especificidad elevada (81-97%). Existe una correlación negativa significativa entre ADA en LP y la edad. Para los pacientes de mayor edad, se debería utilizar un punto de corte más bajo para excluir DP tuberculoso⁽¹⁸⁾. Existen falsos positivos en el DPPN complicado, empiemas y linfomas. Su utilidad es menor en países de baja prevalencia de tuberculosis y en inmunodeprimidos. La asociación de edad < 35 años + ADA > 35 U/L + linfocitos en LP > 80-90% sugiere mucho su diagnóstico. También se han usado como

biomarcadores el interferongamma, con sensibilidad similar al ADA y algo más específico, pero más caro, y la lisozima, menos sensible. La amplificación de ácidos nucleicos es poco sensible y muy específica (> 90%).

El **diagnóstico** se debe hacer con biopsia pleural, que tiene una sensibilidad global del 90%. Pueden aparecer granulomas (80%), que dan un diagnóstico de presunción, o con menor frecuencia bacilos ácido-alcohol resistentes o crecimiento de *M. tuberculosis* en el cultivo. Hay que realizar baciloscopias de esputo para descartar afectación pulmonar.

El **tratamiento** es el mismo que el de la tuberculosis pulmonar. Si la cantidad de LP es importante se debe colocar un drenaje torácico para mejorar los síntomas. Si están encapsulados, se pueden usar fibrinolíticos. No se ha demostrado que el uso de corticoides mejore su evolución⁽¹⁷⁾.

3. DP maligno (DPM)

La mayoría son producidos por metástasis pleurales, sobre todo de pulmón (primera causa), y de mama, aunque también son frecuentes los de origen digestivo, ovario y linfomas. El mesotelioma difuso es la segunda causa de DPM. En pacientes neoplásicos aparecen con frecuencia DP de otras etiologías, como infección pulmonar, tromboembolismo, bloqueo linfático mediastínico, síndrome de vena cava superior y otros, por lo que su diagnóstico diferencial es muy importante.

El **síntoma** más frecuente es la disnea, que progresa a medida que aumentan de tamaño. Si cursan con dolor intenso y continuo debe sospecharse mesotelioma, sobre todo si hay historia de exposición al asbesto. Habitualmente ocupan más de medio hemitórax y con frecuencia son masivos, produciendo desplazamiento mediastínico contralateral. Si el mediastino está centrado, hay que sospechar obstrucción bronquial proximal, fijación del mediastino por tumor y/o adenopatías, o infiltración pleural extensa. A veces son bilaterales.

El **LP** suele ser un exudado amarillo o serohemático (si más de 20.000 hematíes/mm³) y ocasionalmente hemorrágico, de predominio linfocitario. La glucosa y el pH disminuyen conforme progresa la enfermedad pleural. Una glucosa menor de 60 mg/dl y pH menor de 7,30 son sugerentes de enfermedad avanzada. Los marcadores tumorales carecen de valor diagnóstico pero pueden ayudar a plantear técnicas

invasivas si están elevados y existe sospecha de DPM. La citología es positiva en más del 50% de los DPM, especialmente en las metástasis de mama, ovario y adenocarcinomas, y aumenta algo si se repite en una o dos ocasiones. Si se sospecha linfoma, se debe hacer citometría de flujo.

Para el **diagnóstico** se recomienda la toracoscopia como primer procedimiento si el paciente es mayor de 40 años, especialmente si el líquido es serohemático. También permite hacer una pleurodesis en el mismo acto. Como alternativa se debe realizar biopsia pleural a ciegas, cuya sensibilidad oscila alrededor del 50% y, en caso de que exista engrosamiento pleural difuso o grandes nódulos pleurales, se puede hacer con control de TAC, con una precisión diagnóstica del 89,6%⁽²⁾, o con control ecográfico.

El **tratamiento** es el específico del tumor que se diagnostique. La quimioterapia puede ser efectiva en controlar el DP asociado a carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de mama y linfomas. Si el DP es masivo, se debe realizar de urgencia una toracocentesis evacuadora y extraer lentamente un máximo de 1-1,5 L. Si no es urgente y cuando la etiología sea ya conocida, se debe evacuar con un drenaje torácico fino y realizar pleurodesis posterior o bien poner un catéter pleural tunelizado.

En el **mesotelioma maligno**⁽¹⁹⁾ es infrecuente conseguir un tratamiento curativo con cirugía radical (pleuroneumectomía), y se debe intentar retirar masa tumoral mediante pleurectomía/decorticación, con asociación de quimio o radioterapia. Si la cirugía no es factible, se plantea la quimioterapia con pleurodesis o catéter pleural tunelizado, reservando la radioterapia para el tratamiento del dolor asociado a infiltración de la pared torácica.

Causas menos frecuentes de DP

Numerosas etiologías tienen una incidencia menor del 5%⁽⁶⁾ del total de DP. Ordenadas según su frecuencia aproximada serían:

1. DP postquirúrgico

Es muy frecuente el DP en el postoperatorio de la cirugía abdominal o torácica (resección o trasplante pulmonar, y cirugía cardiaca con *by-pass* aortocoronario)⁽²⁰⁾. Pueden ser uni o bilaterales, y suelen ser pequeños y asintomáticos, desapareciendo espontáneamente en el primer mes. Síntomas acompa-

ñantes como fiebre o dolor, la aparición tardía del DP, su persistencia más de 30 días o el incremento de tamaño, obligan a descartar otras etiologías que puedan complicar el postoperatorio, como sangrado pleural, embolismo, infección, quilotórax, insuficiencia cardiaca y absceso intraabdominal. No requiere tratamiento específico. Se debe drenar si produce disnea.

2. DP en las enfermedades del pericardio

Puede aparecer DP a los pocos días, semanas o meses de un infarto de miocardio (**síndrome de Dressler**), una pericardiotomía, una intervención coronaria percutánea, la inserción de un marcapasos o una ablación por radiofrecuencia. Se producen por un mecanismo inmunológico y los enfermos pueden presentar fiebre y dolor pleurítico. Suelen ser pequeños exudados unilaterales, de predominio izquierdo, y a veces se acompañan de leves infiltrados pulmonares. El tratamiento consiste en ácido acetilsalicílico (sd. de Dressler), AINE (demás casos) y, si son refractarios o hay recidiva, corticoides. Algunas **pericarditis agudas**, con frecuencia de etiología viral, se acompañan de pequeños exudados pleurales. Suelen ser unilaterales e izquierdos. La **pericarditis constrictiva** puede producir un trasudado bilateral.

3. DP en la patología digestiva benigna

Con frecuencia diversas enfermedades digestivas no malignas producen DP. El cuadro clínico y el tratamiento es el de la patología que lo ocasiona. El **hidrotórax hepático**⁽²¹⁾ es preferentemente derecho (77%) y con frecuencia ocupa más de medio hemitórax. El LP suele ser un trasudado y rara vez es serohemático. Si el DP es muy sintomático, está indicada la toracocentesis evacuadora o el drenaje pleural. La pleurodesis fracasa en la mayoría de las ocasiones. En el **absceso intraabdominal** el DP puede producirse por "irritación" pleural, pero en ocasiones el LP es purulento y es necesario poner un drenaje grueso. En la **enfermedad pancreática**, la **perforación esofágica** y los **tumores de glándulas salivales**, la elevación de amilasa en LP es muy característica, aunque también puede producirse en el DPM y excepcionalmente en el tuberculoso. La toracocentesis diagnóstica está indicada cuando se sospeche que el DP esté complicado u otras posibles etiologías. Se debe drenar si el paciente tiene disnea.

4. DP en el tromboembolismo pulmonar

Incide hasta en el 50% de los pacientes, y por lo general es menor de un tercio del hemitórax y unilateral. Por su pequeño tamaño y la anticoagulación, con mucha frecuencia no se hace toracocentesis, por lo que su frecuencia real se infravalora. El LP es un exudado hemático en la mitad de los casos y rara vez un trasudado. Su existencia no modifica el tratamiento del tromboembolismo.

5. Hemotórax

Se define así al **LP hemorrágico** con un **hematocrito mayor del 50% del hematocrito en sangre**. Su etiología más habitual son los traumatismos y, con poca frecuencia, las alteraciones severas de la coagulación, las neoplasias malignas y el hemotórax espontáneo⁽²²⁾. Salvo que sean pequeños, con un volumen estimado menor de 300 ml, es imprescindible su evacuación con drenaje torácico, debiéndose usar un **tubo grueso** (28F-32F), y **tratamiento antibiótico** profiláctico. El drenaje está contraindicado cuando se sospecha rotura de aneurisma aórtico. En el caso de los traumatismos, cuando el LP drenado inicialmente supera los 1.500 ml. o su ritmo de drenaje es > 200 ml/ hora, durante 3 horas, se debe realizar toracotomía o toracoscopia⁽²³⁾. En caso de que existieran problemas de drenaje se puede recurrir al uso de fibrinolíticos a partir del 5º día de cesar la hemorragia, o a evacuar los coágulos mediante toracoscopia.

6. Quilotórax

Definido por una concentración de **triglicéridos en LP mayor de 110 mg/dl y más alta que en plasma**. Si solo es mayor de 50 mg/dl, la presencia de quilomicrones confirma el diagnóstico. El LP es de aspecto lechoso y espeso. Su etiología más frecuente son los traumatismos, incluidas la trombosis por catéteres centrales y la cirugía torácica, y los linfomas. Si son pequeños se debe hacer toracocentesis evacuadora. Si son más severos o recidivan, se debe poner un **drenaje** fino o mejor grueso si el LP es espeso, junto a medidas dietéticas, recurriendo a veces a la nutrición parenteral. En los que tienen un origen traumático, si drenan más de 1.500 ml/día durante 5 o más días puede ser necesario la ligadura del conducto torácico mediante toracoscopia o toracotomía. Están descritas técnicas percutáneas mínimamente invasivas⁽²⁴⁾. En los casos de linfomas o carcinomas metastáticos refracta-

rios a tratamiento con radio o quimioterapia se debe realizar pleurodesis.

7. DP en las enfermedades sistémicas

En la **artritis reumatoide** el DP ocurre en el 5% de los pacientes, en su mayoría varones de edad media, y por lo general años después del diagnóstico. Se caracteriza por ser pequeño, unilateral, más frecuente izquierdo, a veces recurrente y no dar síntomas. Títulos de factor reumatoide >1/320 o superiores a los séricos sugieren pleuritis reumatoidea. Pueden ser transitorios o crónicos. En este último caso el LP tiene una glucosa menor de 50 mg/dl. y niveles de colesterol mayores de 200 mg/dl, lo que se denomina **pseudoquilotórax**, que también puede aparecer como secuela del DP tuberculoso no tratado. En el **lupus eritematoso sistémico** el DP⁽²⁵⁾ aparece entre el 30-50% de los pacientes en el curso de su enfermedad. Con frecuencia es bilateral, pequeño y no suele acompañarse de enfermedad pulmonar subyacente. Títulos de anticuerpos antinucleares >1/160 en LP son sugerentes, pero no diagnósticos, ya que algunos DPM, sobre todo los linfomas, pueden tener títulos elevados. Suelen responder bien a los antiinflamatorios no esteroideos o a dosis bajas de corticoides.

8. DP en la patología ginecológica benigna

Diversas enfermedades ginecológicas son causa infrecuente de DP, acompañado normalmente de ascitis. En el **síndrome de Meigs** se asocia una tumoración sólida benigna ovárica, aunque a veces puede ser de bajo grado de malignidad. El diagnóstico se confirma cuando, después de extirpar la neoplasia, la ascitis y el DP se resuelven, aunque pueden pasar semanas. A veces está elevado el Ca 125, lo que plantea descartar neoplasia maligna. Se debe sospechar el **síndrome de hiperestimulación ovárica** como causa de DP cuando hay antecedentes recientes de tratamiento hormonal de fertilización, y la **endometriosis** en mujeres en edad fértil con ese diagnóstico y LP serohemático o achocolatado, en ambas enfermedades cuando se hayan excluido otras causas. A veces aparece DP en la **rotura de embarazo ectópico** y en el **postparto**.

9. Urinotórax

Es producido por paso de orina desde la cápsula renal al espacio pleural en la uropatía obstructiva avan-

zada (hidronefrosis). Se caracteriza por una relación creatinina_{LP}/ creatinina_{plasma} >1. El LP huele a orina y es un trasudado con pH ácido. En la **insuficiencia renal crónica** pueden aparecer trasudados por sobrecarga de volumen o exudados. El LP muestra una creatinina elevada.

DERRAME PLEURAL RECIDIVANTE

Se produce en los trasudados cardíacos y hepáticos, ya comentados, y en los exudados de origen maligno. En caso de DPM⁽²⁶⁾, cuando se estima que la esperanza de vida es mayor de pocos meses, se debe hacer pleurodesis en lugar de toracentesis repetidas. Para su indicación es necesario que la disnea sea debida fundamentalmente al derrame y que el pulmón se pueda reexpandir, descartándose el pulmón atrapado.

Se han usado varias sustancias para la **pleurodesis**, siendo las más frecuentes el talco, el clorhidrato de tetraciclina, y los agentes quimioterápicos. El más utilizado es el talco, que puede ser instilado por un drenaje torácico, usando una solución de 4 g de talco en 50-100 ml de suero salino, o pulverizado a través del toroscopio. Con talco instilado la probabilidad de respuesta completa (no recidiva) o aceptable (recidiva parcial, pequeños encapsulados pleurales) es del 70-85%, y con talco pulverizado algo mayor.

Como alternativa se puede usar un sistema de drenaje permanente, como el **catéter pleural tunelizado**. La duración media del cateterismo es de 45 días (rango 6-222), produciendo pleurodesis espontánea en 34,9% de los pacientes. Las complicaciones son empiema (4,7%), dolor torácico, diseminación tumoral y pérdida de proteínas⁽²⁷⁾. Otros autores demuestran una eficacia similar de la pleurodesis con un coste menor⁽²⁸⁾.

PULMÓN ATRAPADO

El pulmón atrapado (**o no expansible**) es debido a una alteración mecánica del pulmón por la cual no se reexpande, lo que impide una normal aposición entre ambas hojas pleurales. Puede producirse por⁽²⁹⁾ atelectasia secundaria a obstrucción bronquial, o por restricción de la pleura visceral al formarse una capa fibrosa en toda su superficie, lo que puede ocurrir en los DPPN complicados, hemotórax y DPM. En estos casos se puede prevenir el atrapamiento con la colocación precoz de un drenaje torácico.

El paciente puede estar asintomático o presentar disnea más o menos severa. La radiografía demuestra DP importante sin desplazamiento mediastínico contralateral. Se sospecha por la aparición de un hidroneumotórax post-toracentesis. Su **diagnóstico** se basa en la **manometría pleural**, que indica una presión pleural negativa desde el inicio del drenaje y una curva típica de variación de la presión intrapleural⁽³⁰⁾. Si el paciente está asintomático no se deben realizar toracentesis evacuadoras repetidas, ya que el LP se acumulará en la misma cantidad que antes de su evacuación. Se puede poner un catéter pleural permanente, para drenar si aparece disnea. En casos de disnea incapacitante, y si la situación del enfermo lo permite, puede ser necesario realizar una decorticación pleural.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiao D, Hanley M, Olazagasti JM. CT volumetric analysis of pleural effusions: A comparison with thoracentesis volumes. *Acad Radiol.* 2015; 22: 1122-7.
2. Niu XK, Bhetuwal A, Yang HF. CT-guided core needle biopsy of pleural lesions: evaluating diagnostic yield and associated complications. *Korean J Radiol.* 2015; 16: 206-12.
3. Gallego Gómez MP, García Benedito P, Pereira Boo D, Sánchez Pérez M. Ecografía de tórax en la enfermedad pleuropulmonar. *Radiología.* 2014; 56: 52-60.
4. Ferreiro L, ME Toubes, Valdés L. Contribución del análisis del líquido pleural para el diagnóstico del derrame pleural. *Med Clin (Barc).* 2015; 145: 171-7.
5. Lee HJ, Yarmus L, Kidd D, Ortiz R, Akulian J, Gilbert C, et al. Comparison of pleural pressure measuring instruments. *Chest.* 2014; 146: 1007-12.
6. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiología del derrame pleural: análisis de más de 3.000 toracentesis consecutivas. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50: 161-5.
7. Botana M, Briones A, Ferrando JR, Cifuentes JF, Guarín MJ, Manchego N, et al. Biopsia pleural con aguja Tru-cut y citología como primer procedimiento en el estudio del derrame pleural. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50: 313-77.
8. Dixon G, de Fonseca D, Maskell N. Pleural controversies: image guided biopsy vs. thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions? *J Thorac Dis.* 2015; 7: 1041-51.
9. Azzopardi M, Porcel JM, Koegelenberg CF, Lee YC, Fysh ET. Current controversies in the management of malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014; 35: 723-31.
10. Marin-Oyaga VA, Salavati A, Houshmand S, Pasha AK, Gharavi M, Saboury B, et al. *Hell J Nucl Med.* 2015; 18: 11-8.
11. Porcel JM. Los derrames pleurales de la insuficiencia cardíaca congestiva. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010; 31: 689-97.

12. Porcel JM. Utilization of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17: 215-9.
13. Porcel JM. Distinguishing complicated from uncomplicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21: 346-51.
14. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 235-49.
15. Alemán C, Porcel JM, Alegre J, Ruiz E, Bielsa S, et al. Intrapleural fibrinolysis with urokinase versus alteplase in complicated parapneumonic pleural effusions and empyemas: A prospective randomized study. *Lung*. 2015; 193: 993-1000.
16. Ferreiro L, San José ME, Valdés L. Manejo del derrame pleural paraneumónico en adultos. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 637-46.
17. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 435-43.
18. Tay TR, Tee A. Factors affecting pleural fluid adenosine deaminase level and the implication on the diagnosis of tuberculous pleural effusion: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 546 .
19. Rodríguez Panadero F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 177- 84.
20. Ferreiro L, González-Barcala FJ, Valdés L. Derrame pleural tras la cirugía de revascularización mediante derivación aortocoronaria. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138: 300-5.
21. Porcel JM, Más E, Reñé JM, Bielsa S. Hidrotórax hepático: Informe de una serie de 77 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141: 484-6.
22. Patrini D, Panagiotopoulos N, Pararajasingham J, Gviniandze L, Igbal Y, Lawrence D. Etiología y manejo del hemotórax espontáneo. *J Thorac Dis*. 2015; 7: 520-6.
23. Chou YP, Lin HL, Wu TC. Video-assisted thoracoscopic surgery for retained hemothorax in blunt chest trauma. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21: 393-8.
24. Lyon S, Mott N, Koukounaras J, Shoobridge J, Hudson PV. Role of interventional radiology in the management of chylothorax: a review of the current management of high output chylothorax. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013; 36: 599-607.
25. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 2010; 31: 479-88.
26. Lenker A, Mayer DK, Bernard SA. Interventions to treat malignant pleural effusions *Clin J Oncol Nurs*. 2015; 19: 501-4.
27. Casos E, Seijo L, Disdier C, Lorenzo MJ, Cordovilla R, Sanchis F, et al. El uso de catéter de drenaje pleural permanente en el manejo ambulatorio del derrame pleural maligno recurrente. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 591-6.
28. Olden AM, Holloway R. Treatment of malignant pleural effusion: PleuRx catheter or talc pleurodesis? *J Palliat Med*. 2010; 13: 59-66.
29. Huggins JT, Doelken P, Sahn SA. The unexpandable lung. *F1000 Med Rep*. 2010; 2: 77.
30. Pereyra MF, Ferreiro L, Valdés L. Pulmón no expansible. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 63-9.

Excesiva somnolencia diurna. Valoración

B. Jurado Gámez, F. Montoro Ballesteros, C. Esteban Amarilla, N. Feu Collado

INTRODUCCIÓN

Uno de los síntomas más frecuentemente observados en la consulta de trastornos respiratorios del sueño es la excesiva somnolencia diurna (ESD). Esta se puede definir como la tendencia a dormirse involuntariamente en situaciones inapropiadas o la incapacidad para mantener la vigilia y el estado de alerta a lo largo del día. La mayoría de los adultos necesitan una media de 7-8 horas de sueño nocturno. Una de las principales causas de la somnolencia es un tiempo de sueño insuficiente por una privación crónica de sueño o por el trabajo por turnos en los que se producen frecuentes cambios horarios. No obstante, estas circunstancias derivadas de mala higiene de sueño no serán objeto de estudio en este capítulo.

La prevalencia de la ESD varía en función de la metodología empleada y la población estudiada. Se ha descrito ESD moderada-grave en un 15% de la población y ESD grave entre un 4-6,6%. Las consecuencias de la ESD, independientemente de su causa, incluyen un aumento de siniestralidad relacionada con accidentes de tráfico, domésticos y laborales, disminución de la capacidad cognitiva, menor rendimiento laboral, etc. Es frecuente que el neumólogo valore a pacientes por sospecha de un SAHS en los que el síntoma principal es la ESD. En ocasiones este síntoma condicionará la actitud diagnóstica y la terapéutica a seguir; por tanto, en la evaluación inicial se debe determinar: 1) gravedad de la ESD; 2) causas y diagnóstico diferencial de la ESD; y 3) tratamiento causal o sintomático.

GRAVEDAD DE LA ESD

Ninguna prueba es la adecuada para caracterizar completamente la ESD o diagnosticar sus causas. La evaluación general para cuantificar la gravedad de la misma comienza con una historia clínica y el examen físico. Los pacientes con somnolencia crónica presentan dificultad para reconocer la gravedad de la somnolencia y en la práctica clínica la situación que perciben pueden describirla como cansancio físico, fatiga o falta de energía, o sueño no reparador. Por tanto, es muy importante la información que nos puede aportar algún familiar o conviviente sobre la higiene del sueño del paciente. Es habitual que el cuadro se acompañe de otros síntomas secundarios a la somnolencia como irritabilidad, dificultad para concentración, pérdida de memoria, cansancio, etc. Las pruebas subjetivas y objetivas pueden complementar la historia.

Medida subjetiva de la ESD

En la práctica clínica es habitual clasificar la gravedad de la ESD según valoración del médico que realiza la anamnesis (Tabla 1). Esta valoración es simple y útil ya que deriva del propio interrogatorio, pondera la importancia de la ESD y obvia la subjetividad del paciente, al contrario de otras escalas, caso de escala de Stanford que divide la ESD en 7 niveles, desde "vigilia total y alerta" a "sueño inminente", y el sujeto marca aquel que mejor corresponde a su estado. Con la misma finalidad se ha utilizado

TABLA 1. Clasificación de la gravedad de la excesiva somnolencia diurna según criterio del médico.

| ESD | Situaciones |
|----------------|--|
| No somnolencia | |
| Leve | Episodios ocasionales que ocurren en situaciones pasivas: viendo la televisión, de pasajero en un coche, leyendo. Tienen escasa repercusión sobre la actividad diaria del paciente |
| Moderada | Episodios frecuentes en circunstancias que requieren cierto grado de atención: cine, conciertos, teatro, reuniones. Tienen cierto impacto en su actividad diaria |
| Grave | Episodios frecuentes en situaciones activas: trabajando, conduciendo, hablando, comiendo. Tienen impacto significativo en las actividades habituales |

TABLA 2. Valoración de la excesiva somnolencia diurna, según la escala de Epworth (versión adaptada al castellano).

| Señale la respuesta que más se parece a su situación actual | | | | |
|---|----------------------|--|------------------------------|--|
| | Nunca se adormilaría | Pocas posibilidades de que se adormilase | Es posible que se adormilase | Grandes posibilidades de que se adormilase |
| Sentado leyendo | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Viendo la televisión | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Sentado inactivo, en un lugar público (teatro, cine, reunión) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Como pasajero en un coche durante 1 hora seguida | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Descansando echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Sentado charlando con alguien | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol | 0 | 1 | 2 | 3 |
| En un coche, al pararse unos minutos en el tráfico | 0 | 1 | 2 | 3 |

una escala analógica visual en la que el sujeto elige el punto que define su estado sobre una línea de 10 cm, en un extremo se encuentra "totalmente despierto" y en el opuesto, "sueño inminente". No obstante, la escala de Epworth, encuesta autorrellenable y validada al castellano (Tabla 2), es la más empleada para evaluar la ESD. El sujeto puntúa de 0 a 3, distintas actividades cotidianas. Una limitación de esta escala deriva de que es el propio enfermo el que analiza su somnolencia y frecuentemente este niega la existencia de sueño en circunstancias en las que el acompañante asegura que existe. La puntuación oscila entre 0 y 24, estableciendo el límite de normalidad en ≤ 12 .

Pruebas objetivas de la ESD

Test de latencia múltiple del sueño (TLMS)

Es una de las pruebas más utilizadas en la práctica clínica para valorar la ESD, sobre todo en el contexto clínico de narcolepsia. La prueba de TLMS debe realizarse después de una polisomnografía que verifique la ausencia de una causa que justifique la ESD. Proporciona una evaluación objetiva de la tendencia de un individuo para conciliar el sueño y consiste en dar la posibilidad al paciente para que duerma en cinco oportunidades durante el día (siesta) para determinar la latencia media del sueño. Es necesario que el

TABLA 3. Protocolo del Test de latencia múltiple del sueño.

| TLM n°:..... | Hora/minutos | Procedimiento |
|---|-----------------|--|
| 5 min antes de la prueba | | Tumbarse. Hacer calibraciones. Comprobar señales. Indicaciones generales |
| T0 (inicio del registro) |Hmin | Apagar la luz. Iniciar el estudio |
| T1 |Hmin | Primera época de sueño |
| R1 |Hmin | Primera época en REM |
| TF: T1 + 15 min dormido |Hmin | Fin de la siesta |
| TF: T0 + 20 min |Hmin | Fin de la siesta si sobrepasa los 20 min desde que se inició el estudio |
| El paciente se debe levantar y mantenerse en vigilia hasta la próxima siesta. | | |

paciente haya tenido un sueño suficiente y reparador la noche anterior, no debe existir déficit de sueño en los últimos días ni haber ingerido medicación que afecte al sueño o produzca somnolencia diurna. En nuestra Unidad la polisomnografía se inicia a las 23 horas y termina a las 6 horas. Posteriormente, se desconectan los sensores cardiorrespiratorios, dejando exclusivamente los canales neurológicos. El paciente se mantiene despierto hasta que a las 8 horas AM se inicia el TLMS. El protocolo se especifica en la tabla 3. La prueba determina la latencia del sueño en cada siesta y si existe entrada en REM. Se realizan 5 siestas separadas por un periodo de tiempo de 2 horas durante el cual el sujeto se mantiene despierto. En conjunto, una latencia media < 5 minutos se considerará patológica y confirma la existencia de una ESD grave. Una latencia media entre 5 y 10 debe interpretarse de forma individualizada y por encima de 10 minutos puede observarse en controles sanos. Una latencia media < 8 minutos con dos entradas precoces en sueño REM o una entrada precoz en REM durante el TLMS y otra durante la polisomnografía nocturna apoya fuertemente el diagnóstico de narcolepsia. El resto de criterios se especifican en la tabla 4.

La indicación del TLMS se restringirá a sospecha de narcolepsia y estudio de ESD de intensidad grave sin clínica de SAHS ni de otra causa médica conocida. Por tanto, el TLMS no está indicado de rutina en la evaluación de la ESD asociada al SAHS o a otras enfermedades médicas o neurológicas, insomnio o alteraciones del ritmo circadiano. Igualmente es infrecuente la indicación para confirmar objetivamente una ESD grave o para medir la respuesta a un tratamiento.

Test de mantenimiento de la vigilia (TMV)

Mide objetivamente la capacidad de un individuo para permanecer despierto durante un período de tiempo definido y en situación de baja estimulación, por tanto, es una prueba complementaria al TLMS y es considerada la apropiada para valorar a sujetos que requieren un alto nivel de seguridad en su actividad. La metodología del TMV es similar a la del TLMS y determina en 4 intentos, separados por un intervalo de 2 horas, la capacidad de mantenerse despierto en circunstancias de baja estimulación (habitación oscura y sin ruidos). Al paciente se le recomienda que no duerma y permanezca despierto, aunque sin hacer un esfuerzo extraordinario para conseguirlo. La prueba finaliza en el momento en que el sujeto se duerme o, si no lo logra, tras 40 minutos del inicio de la prueba. El test se considera patológico si la latencia media de sueño es inferior a 8 minutos, mientras que una latencia entre 8 y 40 minutos tiene un significado desconocido. Se utiliza en procesos que cursan con ESD (narcolepsia, SAHS, hipersomnia idiopática), en su evaluación inicial o para comparar la respuesta al tratamiento.

Test de OSLER (acrónimo de Oxford SLEep Resistance test)

Como el TMV, determina la capacidad de un sujeto para mantenerse despierto aunque sin registrar las variables neurológicas. Por tanto, es un test más sencillo y barato. Como los anteriores, se emplean 4 intentos de 40 minutos de duración y con un intervalo de 2 horas. El paciente se acomoda en una habitación

TABLA 4. Cuadro resumen de las causas más frecuentes de excesiva somnolencia diurna. Clínica, diagnóstico y tratamiento.

| Entidad | Clínica | Diagnóstico | Tratamiento |
|---|---|--|--|
| Narcolepsia con (tipo 1) sin catapleja (tipo 2) | Prevalencia: 0,2-1,5/1.000 habitantes. Inicio: adolescencia, adulto joven. Enfermedad del sistema hipocretinérgico: ausencia del neuropéptido hipocretina (Hcrtr 1) en el líquido cefalorraquídeo. Comienzo escalonado en uno o dos años. Síntomas cardinales: episodios de sueño irresistible en situaciones inoportunas, siestas refrescantes de corta duración (alrededor de 15 minutos) y pérdida de tono muscular (catapleja) ante estímulos emocionales (risa, miedo, estrés psicofísico, etc.) que duran de segundos a varios minutos, la conciencia permanece intacta. Puede acompañarse de alucinaciones hipnagógicas (al inicio del sueño) o hipnopómpicas (al despertar) o parálisis del sueño (episodios de despertar consciente sin poder moverse) | <p>Clínico: narcolepsia Tipo 1 (narcolepsia con catapleja):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESD durante al menos 3 meses • Uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Catapleja y TLMS positivo. Si existe sospecha de narcolepsia tipo 1 con un TLMS negativo, se debe repetir nuevamente el TLMS - Niveles bajos (≤ 110 pg/ml) o indetectables de hipocretina-1 en LCR <p>Narcolepsia Tipo 2 (narcolepsia sin catapleja):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESD durante al menos 3 meses • Ausencia de catapleja • TLMS positivo • Niveles normales de hipocretina-1 en LCR o no medidos | <p>Siestas programadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Catapleja: antidepressivos tricíclicos (imipramina, clomipramina) • Oxibato sódico <p>Aumentan la alerta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metilfenidato • Modafinil |
| Hipersomnia idiopática | Inicio: edad pediátrica o adultos jóvenes. Se observa importante dificultad para despertar "borrachera del sueño". A pesar de dormir muchas horas suelen permanecer constantemente somnolientos. Las siestas no son reparadoras | Clínico, por exclusión. Valorar historia familiar. Puede ser necesario PSG de larga duración (24 horas). El diagnóstico diferencial con SAHS o esfuerzos respiratorios relacionados con <i>arousals</i> (RERAs) no puede realizarse sin antes realizar un ensayo terapéutico con CPAP y valorar el efecto sobre la ESD | Escasa evidencia. Puede ser útil el modafinil |
| Hipersomnias recurrentes (Kein-Levin) | Más frecuente en varones jóvenes. Episodios recurrentes de varios días con ESD, trastornos de alimentación (hiperfagia) y de la conducta sexual que alternan con periodos de larga duración de normalidad | Clínico | Escasa evidencia |
| Síndrome piernas inquietas (SPI) | Necesidad imperiosa de mover las piernas por molestias inespecíficas (desde dolor a hormigueo) que empeoran o aparece con el reposo, de predominio vespertino y que mejoran con el movimiento. Provoca dificultad para conciliar el sueño (insomnio) y a través de este mecanismo origina ESD, sueño no reparador, etc. | Clínico. Apoya el diagnóstico una respuesta favorable a dopaminérgicos. Salvo fracaso terapéutico o dudas de diagnóstico, no será necesario PSG | <p>Sulfato ferroso si (ferritina < 20 $\mu\text{g/ml}$)</p> <p>SPI intermitente: levodopa</p> <p>SPI persistente: asociar pramipexole o ropirinol</p> |

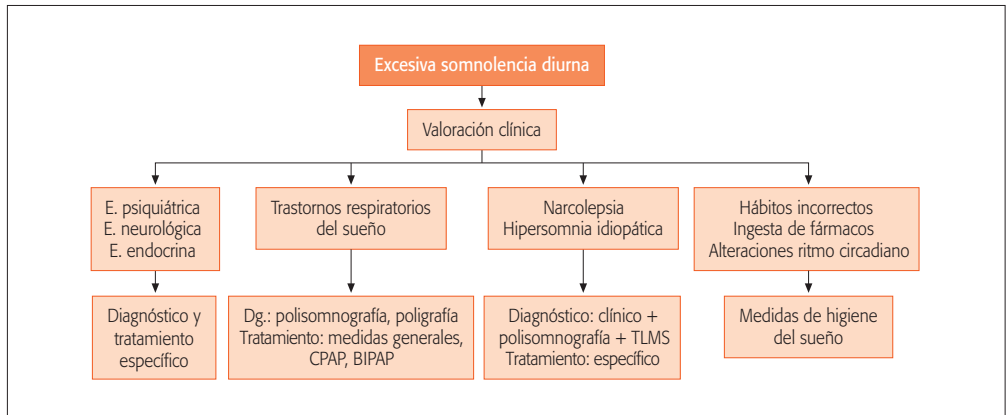


Figura 1. Manejo diagnóstico y terapéutico de la excesiva somnolencia diurna.

tranquila y se le pide que presione un interruptor cada vez que vea un destello de luz, que aparece con una periodicidad de 3 segundos. Se asume que el sujeto está durmiendo si este no aprieta el interruptor en 21 segundos (7 destellos). Si esto ocurre finaliza el estudio o, en caso contrario, tras 40 minutos del comienzo.

Medida polisomnográfica de la somnolencia (siesta única)

Mediante los canales neurofisiológicos de polisomnografía se registra un solo episodio de sueño con una duración de 45 minutos. En las mismas condiciones que en una polisomnografía convencional, al enfermo se le invita a que duerma. Se registra latencia del sueño y de cada una de las distintas fases. Indicada en el estudio de ESD grave, puede ayudar a identificar una somnolencia patológica y discriminar entre narcolépticos y otros sujetos somnolientos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las posibles causas de ESD son numerosas y pueden existir en un mismo paciente varios factores. La ESD se puede clasificar en dos grandes grupos: el primero corresponde a ESD fisiológica asociada a la edad, embarazo, periodo premenstrual, estado posprandial. En el segundo grupo se incluye la ESD patológica, que puede estar relacionada con una privación crónica del sueño por inadecuada higiene del sueño, trabajo a turnos, vuelos trasmeridianos, alteraciones del ritmo circadiano o a la ingesta de alcohol o medicamentos. Algunas causas primarias quedan expresadas en la tabla 4.

En nuestra sociedad, la causa más frecuente de ESD es la privación crónica del sueño relacionada con hábitos culturales, de ocio, laborales, etc., seguida de la provocada por el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Otras causas son la hipersomnia idiopática, narcolepsia, las asociadas a enfermedades médicas (neurodegenerativas, depresión, hipotiroidismo, acromegalia). Sin embargo, únicamente en la narcolepsia se asocia a ataques de cataplejía. No hay ninguna prueba específica para conocer la causa de la ESD. Por tanto, es fundamental realizar una anamnesis dirigida a conocer los hábitos del sueño, como duración y calidad del mismo, problemas relacionados con el ritmo circadiano como ocupación laboral, viajes trasmeridianos, trabajo a turnos. Ingesta de fármacos que potencialmente causen o faciliten la somnolencia, como hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos, neurolepticos, antiépilépticos, antihistamínicos, miorelajantes, antimigrañosos, etc. En estos casos, debe valorarse el riesgo-beneficio de dichos fármacos, aunque una disminución de la dosis puede ser suficiente para mejorar la ESD. Finalmente se tendrán en cuenta síntomas y signos que sugieran un SAHS, enfermedades que afecten al sistema nervioso central, incluyendo hipertensión intracraneal, procesos vasculares que afecten al territorio cerebrovascular, enfermedades degenerativas (Alzheimer, Parkinson) y síndrome posttraumático, y las causas de origen psiquiátrico (trastornos del humor, psicosis, depresión). Por tanto, en función de la sospecha clínica se solicitará valoración por los servicios médicos correspondientes y si procede realizar una polisomnografía y TLMS (Fig. 1). En la tabla 4

TABLA 5. Escala de Ullanlinna para valoración de síntomas relacionados con narcolepsia.

1. Cuando se ríe, se enfada, se asusta o en cualquier situación de excitación, ¿le sucede bruscamente alguno de los siguientes síntomas?

| | Nunca | 1-5 veces en toda mi vida | Mensualmente | Semanalmente | Diariamente |
|---------------------------|-------|---------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Se le doblan las rodillas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Se le abre la boca | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Se le cae la cabeza | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Se cae al suelo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

2. Por la noche, ¿cuánto tarda en dormirse?

| Más de 40 min | 31-40 min | 10-20 min | Menos de 10 min |
|---------------|-----------|-----------|-----------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 |

3. ¿Duerme siesta?

| No necesito | Quiero, pero no puedo dormir | 2 días o menos a la semana | 3 a 5 días a la semana | 6-7 días a la semana |
|-------------|------------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

4. Durante el día, ¿se duerme sin querer?

| | Mensualmente | Semanalmente | Diariamente | Varias veces al día |
|-------------------------|--------------|--------------|-------------|---------------------|
| Leyendo | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Viajando | 0 | 1 | 2 | 3 |
| De pie | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Comiendo | 0 | 1 | 2 | 3 |
| En otro momento inusual | 0 | 1 | 2 | 3 |

se expresan las características clínicas más relevantes de algunas causas de ESD. La escala de Ullanlinna es útil para valorar narcolepsia (Tabla 5). El paciente debe seleccionar una respuesta. La puntuación oscila desde 0, primera columna de la izquierda, 1, 2, 3 y 4 (segunda, tercera, cuarta y quinta columna, respectivamente). Una suma total superior a 14 sugiere narcolepsia.

TRATAMIENTO

Cuando la causa subyacente de la ESD no es respiratoria, se requerirá la colaboración de otras especialidades, caso de Neurología y Salud Mental. El tratamiento de la ESD tiene como objetivo mejorar el estado de alerta y la calidad de vida del paciente y se basa en medidas dirigidas al control de la causa subyacente, mantener hábitos saludables, adecuada higiene del sueño y administrar tratamiento farmacológico si la ESD es grave. Sin embargo, no es raro que en un mismo

paciente puedan existir varias causas, por tanto siempre se recomendarán unas normas generales de higiene del sueño. Estas incluyen mantener un ciclo regular de sueño/vigilia, dormir al menos 7 horas nocturnas, durante el día mantener una intensidad lumínica adecuada, evitar la ingesta de alcohol, cafeína y excitantes al menos 4-6 horas antes de acostarse, limitar el tiempo de cama al tiempo de sueño, realizar ejercicio físico (evitando el ejercicio intenso en las últimas 2-3 horas antes de dormir) y tomarse un tiempo suficiente para estar confortable y relajarse antes de acostarse.

Tratamiento específico

Tras la privación crónica del sueño, los trastornos respiratorios del sueño son la segunda causa más frecuente de ESD. El tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño es expuesto con detalle en otro capítulo del libro. En el control del síndrome de piernas inquietas, tras descartar que no existe un

déficit de ferritina sérica (< 20 µg/ml) que requerirá el aporte de sulfato ferroso, la estrategia terapéutica se basa en la administración de agonistas dopaminérgicos. La levodopa, a dosis de 100-200 mg/día, es eficaz en casos intermitentes y, ante síntomas persistentes, son útiles el pramipexol o ropirinol. El tratamiento de la ESD en el contexto de narcolepsia e hipersomnía diurna idiopática se expone a continuación. En ambas entidades el tratamiento es necesario para mantener al paciente despierto durante el día sin interferir con el sueño nocturno. Los estimulantes tradicionales son efectivos para mejorar la alerta.

- Metilfenidato. La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su uso en la narcolepsia, aunque también puede utilizarse en la hipersomnía idiopática. Es eficaz para facilitar la vigilia, aunque aumenta el tono simpaticomimético y puede provocar hipertensión y ansiedad. Utilizado en largos periodos de tiempo puede facilitar adicción y aparecer efectos secundarios relacionados con cambios de humor. La dosis inicial matutina es de 5-10 mg/día, que puede aumentarse a 20 mg/día.
- Modafinil. Además de liberar monoaminas, eleva también los niveles de histamina en el hipotálamo, y se considera que tiene un efecto facilitador de la vigilia más que un efecto estimulante como ocurre con el metilfenidato. Logra mejorar el estado de alerta sin alterar la calidad del sueño nocturno. Entre los potenciales efectos secundarios se incluyen cefalea y náuseas en un escaso porcentaje de casos; en general es un fármaco bien tolerado. Ha sido aprobado para administrarlo en narcolepsia, alteración del sueño en trabajadores a turnos y en pacientes con un SAHS que tiene somnolencia residual a pesar del uso de la CPAP. Tiene un buen perfil de seguridad y la dosis dependerá del control de la ESD. La dosis inicial es de 100 mg/día que, tras 2-3 semanas, puede aumentarse a 200 mg/día. En función del control de la ESD, se puede

incrementar adicionalmente con una segunda dosis al medio día. La dosis máxima autorizada es de 400 mg/día.

- Oxibato sódico es un agonista de GABA_B, aunque su mecanismo de acción no es totalmente conocido. Está indicado en el tratamiento de la narcolepsia con cataplejía. Es bien tolerado, aunque en el comienzo del tratamiento puede ocasionar mareo, náuseas, cefalea y sedación, y ocasionalmente psicosis, depresión, amnesia, por lo que conviene evitarlo en pacientes psiquiátricos. Mejora la tolerancia si se inicia a dosis de 3 g/noche con incremento progresivo a 6 g/noche e incluso 9 g/noche. Es un fármaco con efecto sedante, por lo que es muy importante evitar la combinación con alcohol o con medicación depresora del sistema nervioso central. Igualmente, puede empeorar los trastornos respiratorios durante el sueño, motivo por lo que hay que controlar adecuadamente si existe un SAHS. Se utiliza en combinación con el modafinil y estimulantes tradicionales para mejorar la ESD.

BIBLIOGRAFÍA

- International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Drakatos P, Leschziner GD. Update on hypersomnias of central origin. *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20: 572-80.
- Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for the clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005; 28: 113-21.
- Sullivan SS, Kushida CA. Multiple sleep latency test and maintenance of wakefulness test. *Chest*. 2008; 134: 854-61.
- Grupo Español de Sueño. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41 (Supl 4): 1-110.
- Documento de Consenso sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac*. 2012; 24: 214-54.

Valoración de pacientes con necesidad de oxigenoterapia domiciliaria

F.L. Márquez Pérez, M.C. García García, J.A. Gutiérrez Lara, M.T. Gómez Vizcaíno

INTRODUCCIÓN

La oxigenoterapia se define como el uso terapéutico del oxígeno, y consiste en su administración a concentraciones mayores de las que se encuentran en el aire ambiente, con la intención de tratar o prevenir los síntomas y las manifestaciones de la hipoxia. La oxigenoterapia domiciliaria (OD) es un tratamiento antiguo que, sin embargo, sigue siendo una de las medidas más importantes en el manejo del paciente con hipoxemia grave, generalmente secundaria a enfermedades respiratorias avanzadas.

Las recomendaciones actuales para la preinscripción de la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) están basadas en los resultados de los dos ensayos clínicos publicados en los años 80: el *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT) y el *Medical Research Council* (MRC)^(1,2). En conjunto, los resultados de estos dos ensayos sugieren que en los pacientes con EPOC e hipoxemia grave en reposo, la oxigenoterapia produce un beneficio claro de supervivencia cuando se administra al menos 15 h al día, incluyendo la noche^(3,4). Las bases de las indicaciones actuales de la OCD en pacientes con EPOC se basan en estos estudios.

La OCD ha demostrado aumentar su supervivencia, mejorar su calidad de vida y su hemodinámica pulmonar. Teniendo en cuenta la hipótesis de que el efecto beneficioso del oxígeno se debe a la corrección de la hipoxemia, independientemente de la causa de la misma, el empleo de OCD se ha extendido por analogía a la insuficiencia respiratoria crónica origi-

nada por otras enfermedades respiratorias [fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otras enfermedades intersticiales, fibrosis quística, hipertensión pulmonar (HP), bronquiectasias, asma] y no respiratorias (insuficiencia cardíaca), a pesar de disponer de pocos estudios y con resultados poco claros que demuestren su efectividad en comparación con el empleo de OCD en pacientes con EPOC^(5,6).

OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS

Oxigenoterapia domiciliaria en la EPOC

La OD es la única intervención, además de la supresión del tabaquismo, que reduce la mortalidad en pacientes con EPOC e hipoxemia grave. Además, atenúa la insuficiencia cardíaca derecha originada por el cor pulmonale, mejora la función neuropsicológica y aumenta la tolerancia al ejercicio y la capacidad para realizar actividades de la vida cotidiana⁽¹⁾.

La indicación de OD debe basarse en los datos de la gasometría arterial, ya que es considerada el método más fiable para establecer dicha indicación. Todas las guías clínicas coinciden en la indicación de oxigenoterapia en pacientes con EPOC en fase estable, que presentan una PaO₂ en reposo inferior a 55 mmHg, respirando aire ambiente y a nivel del mar, con o sin hipercapnia asociada. Algunos, incluyen en las indicaciones los valores de la saturación de oxígeno (SpO₂

basal $\leq 88\%$). En pacientes con PaO_2 entre 55 y 60 mmHg, SpO_2 entre 89 y 90%, se recomienda tratar cuando se asocia a síntomas o signos derivados de los efectos sistémicos de la hipoxemia crónica como, poliglobulia secundaria, insuficiencia cardíaca derecha, cor pulmonale, HP, edemas secundarios a insuficiencia cardíaca, arritmias o alteraciones del estado mental atribuibles a la insuficiencia respiratoria^(5,7,8). No se recomienda la OCD en pacientes con EPOC e hipoxemia moderada⁽⁹⁾.

Antes de plantear la indicación de la OCD, se debe comprobar que el paciente se encuentra en fase estable, valorada clínica y funcionalmente por la ausencia de síntomas y signos de infección respiratoria, insuficiencia cardíaca, así como de variaciones significativas del volumen espiratorio en el primer segundo (FEV_1), PaO_2 , presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) y pH en un mínimo de dos controles separados entre 21 y 30 días. Se debe confirmar que realizan un tratamiento adecuado para su EPOC, que incluya además del tratamiento farmacológico, el cese del hábito tabáquico y un tratamiento correcto de las comorbilidades, fundamentalmente las cardiovasculares^(1,5,8,10). El objetivo de la oxigenoterapia es mantener una $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg o una $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ en situación de reposo y a nivel del mar. El suministro de oxígeno debe ser el necesario para aumentar eficazmente la PaO_2 , pero sin desencadenar hipercapnia ni acidosis agudas. La duración adecuada de la oxigenoterapia para obtener los beneficios esperados ha de ser de al menos 15 h diarias, incluyendo las horas de sueño, aunque se obtienen mayores beneficios si se realiza durante las 24 h^(1,5).

Los pacientes con una PaO_2 basal superior a 60 mmHg pueden desarrollar hipoxemia grave en determinadas circunstancias, especialmente durante el ejercicio y el sueño, que pueden plantear la administración de oxígeno en dichas situaciones. Por eso, algunas guías clínicas recomiendan incrementar el flujo de oxígeno durante estas circunstancias en pacientes que ya lo usan^(1,5,11).

1. OCD en EPOC durante el ejercicio

Un porcentaje variable de pacientes con EPOC e hipoxemia leve-moderada experimentan desaturación solamente en ejercicio, que puede ser identificada por alcanzar una $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ mantenida durante al menos 2 minutos (min) en una prueba de marcha de 6 min

(PM6M). La administración de oxígeno durante el ejercicio a estos pacientes origina un beneficio a corto plazo, con un aumento de la tolerancia al ejercicio y reducción de la disnea. Sin embargo, a pesar de que la desaturación con el esfuerzo en pacientes EPOC que permanecen normoxémicos en reposo supone un factor de mal pronóstico, no se ha demostrado que la administración de oxigenoterapia durante el esfuerzo modifique su supervivencia^(1,12).

Las indicaciones de OD durante el ejercicio serían⁽¹⁾:

- Desaturación mantenida durante el ejercicio ($\text{SpO}_2 \leq 88\%$).
- Demostración de que la corrección de la hipoxemia durante el ejercicio mediante la administración de oxígeno ($\text{SpO}_2 \geq 90\%$) se acompaña de una mejoría de la disnea o de la tolerancia al ejercicio.
- Pacientes en programas de rehabilitación para aumentar la duración e intensidad del entrenamiento.

2. OCD en EPOC durante el sueño

Aproximadamente el 60% de los pacientes con EPOC presentan desaturación nocturna, incluso con valores de $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg diurnos. Se demuestra su existencia cuando se objetiva un episodio de desaturación de al menos 5 min de duración, con una SpO_2 mínima $\leq 85\%$, al menos una vez durante la noche, preferentemente en sueño REM⁽¹⁾. Se ha comprobado que los pacientes con EPOC e hipoxemia moderada en vigilia presentan una peor supervivencia a los 3 años si tienen desaturación nocturna⁽¹³⁾.

Durante el sueño es posible que no consigamos corregir de forma adecuada la SaO_2 con titulación de dosis ajustada a situación de vigilia y en reposo. Por este motivo, puede incrementarse en 1-2 L/min respecto al reposo, aunque lo ideal sería realizar un ajuste mediante monitorización nocturna continua de la SpO_2 para mantenerla superior al 90% y realizar una gasometría arterial al despertar por la mañana, para descartar una hipercapnia y/o acidosis respiratoria⁽⁵⁾.

Las indicaciones de OD durante el sueño serían⁽¹⁾:

- Demostración de desaturación nocturna ($\text{SpO}_2 < 90\%$) durante al menos un 30% del tiempo total del registro y secuelas relacionadas con la hipoxia (poliglobulia o signos de insuficiencia cardíaca derecha).

- Se debe considerar la CPAP o la VMNI que puede sustituir o complementar la OCD.

Oxigenoterapia domiciliaria en enfermedades obstructivas diferentes de la EPOC

La demostración del aumento de la supervivencia en pacientes con EPOC tratados con OCD se ha extendido por analogía a la insuficiencia respiratoria crónica originada por otras enfermedades respiratorias (fibrosis quística, enfermedades bronquiectásicas, asma), cuya fisiopatología es muy distinta a la de esta enfermedad⁽¹⁾. Existe una tendencia a aplicar OD para estas patologías siguiendo los mismos criterios de indicación que se han demostrado útiles en la EPOC, aunque no hay estudios controlados que justifiquen esta indicación, asumiéndose las mismas indicaciones, consideraciones, titulación, dosis y seguimiento que para los pacientes EPOC^(1,5).

OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA DURANTE EL SUEÑO

Oxigenoterapia domiciliaria en enfermedades no relacionadas directamente con el sueño

El tratamiento de las alteraciones respiratorias durante el sueño consiste en la corrección de los trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) con CPAP, en el caso del síndrome *overlap* (EPOC más SAHS), o con VMNI, en el caso de enfermedades toracógenas, enfermedades neuromusculares y en el síndrome de hipoventilación-obesidad.

Se indicará la oxigenoterapia nocturna (ON) en los siguientes casos^(5,14):

- Cuando se cumplan los criterios generales mencionados previamente para la indicación de oxigenoterapia.
- En el síndrome *overlap* si se observa una hipoxemia residual significativa, a pesar del adecuado control de los TRS con CPAP.
- En las desaturaciones nocturnas asociadas a hipoventilación alveolar si con la VMNI, y una vez optimizados los parámetros de ventilación y corregidas las fugas persiste un CT90 > 10%.
- Si existe falta de respuesta clínica, no adaptación, limitación del techo terapéutico o rechazo del tratamiento en los que el aporte de oxígeno formaría parte de un tratamiento paliativo.

Oxigenoterapia domiciliaria en enfermedades relacionadas directamente con el sueño

En los pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) pueden persistir alteraciones en la SpO₂, a pesar de la eliminación de las apneas. El tratamiento con ON mejora los parámetros de saturación de oxígeno, aunque no evita los eventos respiratorios. En la actualidad no hay suficiente evidencia para recomendar la ON como tratamiento exclusivo del SAHS^(5,16). Por el contrario, si está indicada en el tratamiento de apneas centrales asociadas a la insuficiencia cardíaca, ya que ha demostrado mejorar tanto el índice de eventos respiratorios como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEV₁)^(5,17).

Las indicaciones de la oxigenoterapia asociada a la CPAP, tanto en pacientes con apneas obstructivas como centrales, son⁽⁵⁾:

- Pacientes que en vigilia, en supino y respirando aire ambiente, presentan una SpO₂ ≤ 88%.
- Pacientes que en la titulación del tratamiento con CPAP presentan una SpO₂ ≤ 88% durante al menos 5 min, en ausencia de eventos respiratorios obstructivos.

Oxigenoterapia domiciliaria en enfermedades pulmonares restrictivas

La hipoxemia en reposo y la desaturación durante el ejercicio son frecuentes en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), sobre todo en el caso de la FPI, constituyendo estos factores de mal pronóstico. La hipoxemia puede contribuir al desarrollo de HP, que acabará en disfunción ventricular derecha y *cor pulmonale*. La corrección de la hipoxemia podría revertir el componente de HP y mejorar la calidad de vida, la tolerancia al ejercicio y la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, la administración de oxigenoterapia a largo plazo en estas patologías no ha demostrado que mejore la supervivencia de los mismos^(1,5,19).

Ante la falta de estudios controlados, se recomienda administrar OCD en las siguientes situaciones^(5,20):

- Disnea e hipoxemia persistente en reposo (PaO₂ < 55 mmHg, SpO₂ < 88%) o PaO₂ < 60 mmHg si hay evidencia de HP.
- Desaturación evidenciada con el esfuerzo.
- Desaturación nocturna si presenta una SpO₂ < 88% durante más del 30% del tiempo de sueño.

La OD en pacientes con EPID hipoxémicos debe ajustarse al flujo necesario para mantener una $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg o una $\text{SpO}_2 > 90\%$ en reposo, en la marcha y durante el sueño. No hay evidencia de la utilidad de la OD en pacientes con EPID sin hipoxemia diurna, y se necesitan más estudios controlados en este contexto para definir el papel real de la OD en la supervivencia y la calidad de vida de pacientes con EPID, principalmente en la FPI⁽⁵⁾.

Oxigenoterapia domiciliaria en la hipertensión pulmonar

La hipoxia alveolar es, probablemente, el factor más importante en el aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y de la presión arterial pulmonar (PAP).

La indicación de OD en pacientes con los distintos tipos de HP debe realizarse siempre que se haya optimizado el tratamiento médico de la enfermedad subyacente. No obstante, no existen datos consistentes de efectos a largo plazo de OD en pacientes con HP, al igual que no se dispone de evidencias concluyentes sobre la utilidad de la OD de forma nocturna en estos pacientes^(5,21).

Las indicaciones de OD en la HP serían⁽⁵⁾:

- En la HP del grupo 3 con hipoxemia en reposo o con el ejercicio (HP secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia crónica) con las mismas premisas que se recogen para la EPOC.
- Pacientes con HP e hipoxemia y en pacientes con HP en clase funcional III-IV e hipoxemia mantenida que vayan a realizar vuelos comerciales de más de 2 h.
- Pacientes con HP de cualquier grupo, incluida la HP idiopática, que presenten hipoxemia en reposo, desaturación con el ejercicio o nocturna.
- Pacientes con HP que presenten desaturaciones nocturnas y síntomas de hipoxemia nocturna (deterioro cognitivo, inquietud, insomnio).

OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA EN PATOLOGÍAS NO RESPIRATORIAS

Oxigenoterapia domiciliaria en patología cardíaca

La insuficiencia cardíaca es la causa más frecuente de hospitalización en la 3ª edad. Se recomienda el uso de OD en patologías en las que se espera una mejoría

en la supervivencia, como pueden ser la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o la HP. Sin embargo, los datos de ensayos clínicos aleatorizados no demuestran beneficios sobre la clase funcional o la supervivencia en los pacientes con ICC^(5,22).

Por analogía con los beneficios encontrados en pacientes con EPOC, se suele recomendar en pacientes con insuficiencia respiratoria ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) o una $\text{SpO}_2 < 90\%$ en reposo. Actualmente, no hay pruebas para recomendar el tratamiento con oxigenoterapia en pacientes con cardiopatía isquémica⁽⁵⁾.

En pacientes con insuficiencia cardíaca ($\text{FEV}_1 < 45\%$) y respiración de Cheyne-Stokes se recomienda considerar la ON, una vez corregidos los parámetros de sueño y utilizarla asociada a la ventilación con soporte adaptativo (servoventilación adaptativa) más eficaz que con CPAP^(1,5).

Oxigenoterapia domiciliaria en la cefalea en racimos

La cefalea en racimos (*cluster headache*) se considera el más grave de los síndromes de cefalea primaria^(1,5). La Federación Europea de la Sociedad de Neurología reconoce como terapias de primera línea para las crisis de cefalea en racimos, el oxígeno inhalado, el sumatriptán vía subcutánea, y el sumatriptán y zolmitriptan vía intranasal. La principal ventaja de la oxigenoterapia frente a los fármacos es su buena tolerancia, la falta de efectos adversos, la posibilidad de uso combinado con los otros fármacos y la posibilidad de ser empleado en los casos en los que están contraindicados los triptanes^(5,23).

Oxigenoterapia domiciliaria en trastornos vasculares pulmonares-hepáticos

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se caracteriza por un incremento del gradiente alveoloarterial (A-a) de oxígeno (O_2) causado por vasodilatación pulmonar. La intensidad del SHP se establece siempre que exista un gradiente A-a de O_2 elevado (> 15 mmHg), en función del grado de hipoxemia.

La oxigenoterapia continua de bajo flujo a largo plazo se ha mostrado útil para corregir la hipoxemia, pero no se disponen de estudios relevantes con datos concluyentes sobre la eficacia, cumplimiento, tolerancia y rentabilidad de esta estrategia terapéutica. Las recomendaciones de las sociedades científicas esta-

blecen la indicación de OCD en pacientes con una PaO_2 entre 50 y 60 mmHg, considerando que hay que individualizar la indicación en aquellos con hipoxemia grave^(1,5,24).

Oxigenoterapia domiciliaria en cuidados paliativos por enfermedad neoplásica avanzada

El uso de la oxigenoterapia en los cuidados paliativos está muy extendido en países desarrollados. La administración de oxígeno en las enfermedades terminales se ha prescrito básicamente para el alivio de la disnea refractaria, independientemente de los niveles de la PaO_2 , aunque la hipoxemia no parece ser un factor determinante en la génesis de la disnea en pacientes con enfermedad avanzada. No obstante, a pesar de su uso extendido en estas situaciones, las evidencias que soportan su prescripción como beneficio sintomático en pacientes en situación terminal son muy débiles⁽⁵⁾. Un reciente metaanálisis que evalúa la eficacia de diversos tratamientos sintomáticos de la disnea secundaria al cáncer confirma el efecto beneficioso de los opiáceos, mientras que no lo detecta para la oxigenoterapia^(1,25). Las recomendaciones actuales aconsejan la OD solo en casos en los que además de la disnea coexista la hipoxemia, siendo los opioides, el tratamiento de elección para el alivio de la disnea^(5,26).

DISPOSITIVOS DE OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA^(1,5,27,28)

Una vez indicada la OD hay que definir la fuente de oxígeno y el equipo para su administración, lo cual dependerá del perfil del paciente, su capacidad de movimiento, el flujo que precise, el tiempo necesario de oxigenoterapia, y sobre todo, la adecuada corrección de la SpO_2 tanto en reposo como durante el sueño o el esfuerzo.

Fuentes estáticas o fijas

Las fuentes estáticas o fijas administran oxígeno en el domicilio a pacientes estables en situación de insuficiencia respiratoria crónica con escasa o nula movilidad. Disponemos de las siguientes fuentes estáticas:

- Bombonas o cilindros de oxígeno: el oxígeno gaseoso procede de un dispositivo de almacenamiento. Se utilizan los cilindros de aluminio o acero, aunque tiene un uso muy restringido. Indicados en pacientes con poca movilidad y como

fuentes de seguridad de otros dispositivos si fallara el suministro eléctrico.

- Concentrador de oxígeno: es la más empleada. Es un dispositivo con ruedas que precisa estar conectado a la red eléctrica. Facilita cierta autonomía dentro del domicilio. Indicados en pacientes que precisen bajos flujos (3-4 lpm) y que realicen salidas esporádicas.

Sistemas portátiles de oxígeno

Las fuentes portátiles han de utilizarse en aquellos pacientes activos, tanto dentro como fuera del domicilio. Estos equipos deben asegurar el suministro adecuado de oxígeno durante la realización de actividades lejos del domicilio. Disponemos de diversas fuentes portátiles:

- Flujo continuo: suministran oxígeno durante todo el ciclo de respiración. Se pueden utilizar dos sistemas: oxígeno líquido y concentrador.
 - Oxígeno líquido: dispositivos que constan de una nodriza base y de una mochila para los desplazamientos. Pueden emplearse a pulsos o a flujo continuo. Indicado en pacientes que precisen flujos de oxígeno altos en reposo ($> 3-5$ lpm) y en aquellos que puedan desarrollar una actividad laboral o con capacidad de deambulación y que no puedan prescindir del suministro. Se debe comprobar la eficacia de esta técnica, mediante la realización de 3 PM6M con y sin oxígeno.
 - Concentrador con transfer a cilindro: es una adaptación del concentrador tradicional. Consiste en un módulo que transfiere oxígeno a un cilindro portátil, y requiere varias horas para su carga y recarga diaria. Indicado en pacientes con salidas esporádicas, aunque es poco habitual en nuestro medio.
 - Concentrador portátil de oxígeno (CPO): es un dispositivo, recientemente introducido, que tiene mayores posibilidades de utilizarse fuera de casa al depender de baterías y suministro eléctrico y que puede adaptarse a cualquier toma de red eléctrica o la batería de un automóvil. La autonomía suele ser de unas 3-4 h, aunque es dependiente del flujo de oxígeno utilizado. No pueden ser usados con equipos de presión (CPAP, BIPAP) y no se recomienda su uso durante el sueño. Pueden emplearse a

pulsos o a flujo continuo. El uso de CPO debe estar restringido para pacientes que precisan flujos bajos de oxígeno (< 3 lpm), que realicen desplazamientos largos y tengan actividades frecuentes fuera del domicilio y siempre ha de comprobarse su eficacia con una prueba de esfuerzo.

- Flujo a demanda: suministran oxígeno de manera intermitente, proporcionando un bolo de oxígeno cuando el paciente realice un esfuerzo inspiratorio. Son útiles en pacientes que son capaces de disparar la válvula y en los que se evidencia que mantienen saturaciones correctas durante los desplazamientos. Se pueden utilizar dos sistemas: oxígeno líquido y concentrador; pero ha de comprobarse siempre su eficacia con una prueba de esfuerzo y no se debe prescribir en pacientes que son portadores de CPAP u otro tipo de ventilación mecánica.

Sistemas de liberación al paciente^(1,2,5)

Según el volumen de gas proporcionado, los dispositivos de suministro de oxígeno suplementario se encuentran divididos en dos grupos:

- Dispositivos de bajo flujo: son dispositivos que proporcionan menos de 40 lpm de gas. Indicados en pacientes con enfermedades agudas o crónicas con hipoxemia leve a moderada y con dificultad respiratoria leve. Los dispositivos de bajo flujo más frecuente son:
 - Gafas nasales: es el sistema más utilizado. El flujo empleado suele ser de 1 a 4 lpm y la FiO_2 es totalmente variable dependiendo del volumen corriente. Indicadas en pacientes con enfermedad aguda o crónica con hipoxemia y dificultad respiratoria leve o en la recuperación postanestésica.
 - Mascarilla facial simple de oxígeno: es un dispositivo para la administración de concentraciones medianas de oxígeno (FiO_2 de 40% a 60%). La FiO_2 es fija, constante e independiente del patrón respiratorio. Indicada en pacientes con enfermedad pulmonar aguda o crónica con hipoxemia y dificultad leve a moderada durante el transporte o en situaciones de urgencias.
 - Mascarilla de oxígeno con reservorio: es un dispositivo para administrar altas concentraciones de oxígeno (FiO_2 de 40% a 100%). Indicada

en pacientes con enfermedad pulmonar aguda o crónica con hipoxemia y dificultad moderada durante el transporte o en situaciones de urgencia. Son necesarios flujos mayores de 10 a 15 lpm para que la bolsa con reservorio garantice oxígeno cercano al 100% durante la inspiración.

- Dispositivos de alto flujo: son dispositivos que suministran un volumen de gas mayor de 40 lpm. La FiO_2 suministrada puede ser desde el 24% al 50%, siendo esta fija y constante. Hay dos tipos de dispositivos de alto flujo:
 - Sistemas cerrados:
 - Casco cefálico en incubadora: son los dispositivos más representativos.
 - Bolsa-válvula-mascarilla de reanimación: Puede administrar una FiO_2 al 100%, siendo necesarios unos flujos de 10 a 15 lpm.
 - Sistemas abiertos:
 - Mascarilla tipo Venturi: tiene las mismas características que la mascarilla simple, pero con un dispositivo en la parte inferior que permite regular la concentración de oxígeno que se está administrando.
 - Pieza en "T" o collarín de traqueostomía: indicada en pacientes con traqueostomía o tubo endotraqueal, Necesita un flujo de 3 a 5 lpm para lavar el CO_2 producido por el paciente.
 - Tienda facial: garantiza que el suministro de la mezcla de gas no se separe de la vía aérea superior del paciente.
- Sistemas de ahorro de oxígeno: sirven para aumentar la autonomía de las fuentes de oxígeno portátiles, consiguiendo una corrección de la hipoxemia con un menor flujo de oxígeno. Hay varios tipos:
 - Cánulas reservorio: consisten en un reservorio de látex en forma de bolo que tienen una capacidad de 20 ml.
 - Catéter transtraqueal: proporciona oxígeno directamente en la tráquea. Indicado solo en pacientes que utilizan fuentes portátiles para la deambulación.
 - Válvulas a demanda: utilizan un sensor de flujo nasal y una electroválvula para liberar oxígeno únicamente cuando el sensor detecta flujos inspiratorios. Precisan flujos más bajos y han demostrado mantener saturaciones adecuadas en reposo, durante el ejercicio y durante el

sueño. No proporciona flujos elevados y puede verse influido por la respiración bucal y por la frecuencia respiratoria.

CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA

Al iniciar la OCD es necesario realizar controles periódicos con carácter mensual durante el primer trimestre, cada 3 meses el resto del primer año y posteriormente cada 6 meses. En los primeros controles se debe realizar una gasometría respirando aire ambiente a fin de confirmar o no la prescripción. Tras una agudización se deben reevaluar a los pacientes a los 30-90 días, ya que pueden retornar a niveles de oxigenación adecuados que no precisan OCD una vez que se encuentren estables. La finalidad de estas revisiones es valorar la adecuación de la indicación, objetivar el efecto de la oxigenoterapia y determinar el grado de adaptación y cumplimiento por parte del paciente.

Los pacientes con EPOC en tratamiento con OCD deben ser revisados, al menos, una vez al año y en la revisión clínica se determinará la SpO₂ con el flujo de oxígeno que hemos prescrito. Realizaremos una gasometría arterial con la titulación de oxígeno prescrita para valorar la PaO₂, PaCO₂ y pH, así como hemograma para determinar el hematocrito, ECG y espirometría.

La recomendación actual es mantener la OCD mientras las circunstancias que provocaron la indicación se mantengan. Si estas circunstancias cambian se debe realizar un estudio adecuado para valorar si se mantiene, se modifica o se suspende la oxigenoterapia^(2,5,10).

Serían criterios para valorar la retirada de la OD⁽⁵⁾:

- Negativa del paciente a seguir con la prescripción.
- Incumplimiento del tratamiento (uso menor del 80% del prescrito): hasta el 58% de los pacientes con OD no realizan el tratamiento ni un 80% del tiempo recomendado.
- Mejoría de la PaO₂, siendo la PaO₂ en situación basal \geq 60 mmHg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Bautista Galdiz Iturri J, García Río F, Güell Rous R, Morante Vélez F, et al. Oxigenoterapia continua domiciliaria. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 185-200.
2. Lucena J, Santiago A, Álvarez-Sala R. Indicaciones de la oxigenoterapia a domicilio. Seguimiento clínico. Medicine. 2010; 10: 4379-82.
3. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary Oxygen Therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitic and emphysema. Lancet. 1981; 1: 681-6.
4. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. Ann Intern Med. 1980; v93: v391-8.
5. Guía clínica de oxigenoterapia domiciliaria. Rev Esp Patol Torac. 2014; 26(Supl 2): 1-93.
6. Baudouin SV, Waterhouse JC, Tahtamouni T, et al. Long-term domiciliary Oxygen treatment for chronic respiratory failure reviewed. Thorax. 1990; 45: 195-8.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Uptodate February 2013). Disponible en: www.goldcopd.org.
8. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Grupo de trabajo de GesEPOC. Arch Bronconeumol. 2012; 48 (Supl 1): 2-58.
9. German G, Barberá JA, Agustí A, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 271-81.
10. Sánchez Agudo L, Cornudella R, Estopá Miró R, et al. Normativa SEPAR 2. Indicación y empleo de la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD). Arch Bronconeumol. 1998; 34: 87-94.
11. Uronis H, McCrory DC, Samsa G, et al. Symptomatic oxygen for non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (6): CD006429
12. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. Oxygen therapy for patients with COPD: Current evidence and the long-term oxygen treatment trial. Chest. 2010; 138: 179-87.
13. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. Chest. 1992; 101: 649-55.
14. Lanken P, Terry P, DeLisseer HM. An official American Thoracic Society Clinical Policy Statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 912-27.
15. Lim W, Bardwell WA, Loredi JS, et al. Neuropsychological effects of 2-week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. J Clin Sleep Med. 2007; 3: 380-6.

16. Mehta V, Vasu TS, Phillips B. Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9: 271-9.
17. Aurora R, Chowdhuri S, Ramar K, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*. 2012; 35: 17-36.
18. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008; 4: 157-71.
19. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicines, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1172-8.
20. Lee JS, McLaughlin S, Collard HR. Comprehensive care of the patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pul Med*. 2011; 17: 348-54.
21. Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61: 171-84.
22. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics: 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: e18-e209.
23. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 1066-77.
24. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28: 213-9.
25. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2012; 51: 996-1008.
26. Levy MH, Adolph MD, Back A, et al. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10: 1284-309.
27. Díaz Lobato S, Mayoral Alises S. Perfiles de movilidad de los pacientes con oxigenoterapia crónica domiciliaria. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48: 55-60.
28. McCoy RW. Options for home oxygen Therapy equipment: Storage and metering of oxygen in the home. *Respir Care*. 2013; 58: 65-85.



Patología

Tratamiento de la EPOC estable

A. Arnedillo Muñoz, M. Sánchez Bommatty, J.L. López-Campos Bodineau,
B. Alcázar Navarrete

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación persistente del flujo aéreo, progresiva, asociada a una respuesta inflamatoria acentuada de las vías respiratorias tras la exposición a agentes externos nocivos, siendo el factor de riesgo principal para su desarrollo la exposición al humo del tabaco⁽¹⁾. Por tanto, ante un paciente diagnosticado de EPOC, la primera medida terapéutica será el abandono del tabaquismo, asociando tratamiento farmacológico, no solo en función de la obstrucción al flujo aéreo, sino a través de una valoración multidimensional del paciente, como recomiendan las guías de actuales a nivel mundial, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) y nacional, Guía Española para la EPOC (GesEPOC)^(1,2).

DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE EPOC

Sospecharemos la existencia de una EPOC, ante un paciente habitualmente mayor de 35 años con historia de tabaquismo (consumo acumulado de tabaco mayor o igual de 10 paquetes/año) y clínica de tos, expectoración y/o disnea. El diagnóstico definitivo se establece con la realización de una espirometría forzada con prueba broncodilatadora. La presencia de una relación FEV₁/FVC postbroncodilatador menor de 0,70 confirma la existencia de una obstrucción al flujo aéreo y, por tanto, de la EPOC⁽²⁾.

La radiografía de tórax es otra que debe realizarse en un paciente con sospecha de EPOC. Los hallazgos de la misma suelen ser inespecíficos, pero nos sirven

para descartar otras patologías que pueden asociarse a la EPOC (bronquiectasias, carcinoma, etc.).

El hemograma nos puede informar sobre la existencia de anemia, poliglobulia, leucocitosis, neutrofilia y/o eosinofilia, como datos más relevantes. Además, en todo paciente con EPOC, al menos una vez en la vida, debe realizarse una determinación de alfa-1-antitripsina (AAT)⁽²⁾.

La gasometría es la prueba *gold standard* para conocer el intercambio gaseoso y el equilibrio ácido-base, pero actualmente se ha generalizado el uso de la pulsioximetría, prueba no invasiva y muy accesible que, aunque no sustituye a la gasometría, nos aporta información sobre la saturación arterial de oxígeno (SpO₂).

La evaluación más exhaustiva de los pacientes con EPOC puede incluir la realización de otras pruebas complementarias, como los volúmenes pulmonares estáticos, difusión de monóxido de carbono (DLCO), prueba de esfuerzo cardiopulmonar, tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) torácica, ecocardiografía, estudio del sueño, etc. Estas pruebas serán realizadas en función de las necesidades, ayudándonos a establecer mejor su perfil clínico (fenotipo), comorbilidades y la gravedad de su patología.

FENOTIPOS EN LA EPOC

La guía GesEPOC propone clasificar a los pacientes en los fenotipos clínicos, recogidos en la figura 1⁽³⁾, que condicionarán el tratamiento del mismo. Estos son:

- No agudizador.
- Agudizador con bronquitis crónica.

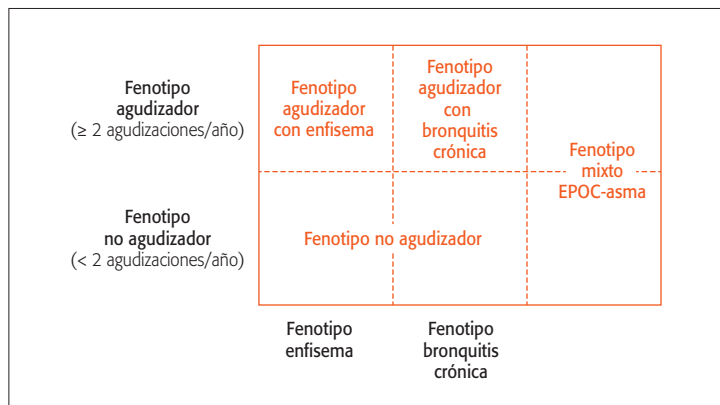


Figura 1. Fenotipos clínicos según la guía GesEPOC.

- Agudizador con enfisema.
- Fenotipo mixto EPOC- asma.

Se define el fenotipo agudizador cuando el paciente presenta dos o más agudizaciones moderadas o graves al año. Estas deben estar separadas al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos que no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico previo. Estableceremos el fenotipo en función de la historia clínica. Este fenotipo está relacionado con mayor mortalidad.

El fenotipo con bronquitis crónica identifica al paciente en el que predomina la hipersecreción bronquial, que juega un papel importante en la inflamación de la vía aérea, con mayor riesgo de infecciones respiratorias y por tanto de agudizaciones.

En el fenotipo clínico con enfisema, existe un aumento del tamaño de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal con destrucción de las paredes de los mismos. El diagnóstico es clínico (predominio de la disnea y la limitación al ejercicio, con tendencia a índice de masa corporal bajo), radiológico (signos de enfisema en la TACAR) y funcionales (hiperinsuflación con disminución de la DLCO).

El fenotipo mixto EPOC-asma, es definido por GesEPOC en función de unos criterios mayores y menores, basados en la reversibilidad en la espirometría, los niveles de IgE, los antecedentes de atopia y asma y la eosinofilia en esputo. Recientemente, el nuevo documento realizado conjuntamente por la GOLD y la *Global Initiative for Asthma* (GINA), definen el síndrome overlap asma-EPOC (ACOS)⁽⁴⁾ como la enfermedad con

limitación persistente al flujo aéreo que comparte características de asma y EPOC. El diagnóstico en este caso se realiza cuando los pacientes comparten, 3 características predefinidas, típicas de asma y otras 3 de EPOC. Los pacientes con este fenotipo suelen ser más sintomáticos y presentar más agudizaciones.

Dado que en cada fenotipo existe un componente fisiopatológico distinto, cada uno recibirá un tratamiento individualizado.

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

En general, para clasificar la gravedad del paciente con EPOC hemos de tener en cuenta, de manera conjunta, los siguientes parámetros:

Grado de obstrucción al flujo aéreo

Actualmente, se sigue la clasificación propuesta por la GOLD, basada en el valor del FEV₁ post broncodilatador (siempre con una relación FEV₁/FVC postbroncodilatador de < 0,70), que clasifica la gravedad en:

- GOLD 1 o leve, cuando el FEV₁ es ≥ 80% del valor teórico
- GOLD 2 o moderado, si el FEV₁ es ≥ 50% y <80% del valor teórico
- GOLD 3 o grave, si FEV₁ es <50% y ≥30% del valor teórico, y
- GOLD 4 o muy grave, si el FEV₁ es < del 30% del valor teórico.

Evaluación de los síntomas

Para conocer la gravedad de los síntomas, GOLD⁽¹⁾ propone la evaluación mediante el uso de cuestionarios validados como el *COPD assessment test* (CAT), cues-

TABLA 1. Índices BODE y BODEx.

| Índice BODE | | Puntuación | | | |
|--------------|--------------------------|------------|---------|---------|-------|
| Marcadores | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| B | IMC | > 21 | ≤ 21 | | |
| O | FEV ₁ (%) | ≥ 65 | 50-64 | 36-49 | ≤ 35 |
| D | Disnea (MRC) | 0-1 | 2 | 3 | 4 |
| E | 6 MM (m) | ≥ 350 | 250-349 | 150-249 | ≤ 149 |
| Índice BODEx | | Puntuación | | | |
| Marcadores | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| B | IMC (kg/m ²) | > 21 | ≤ 21 | | |
| O | FEV ₁ (%) | ≥ 65 | 50-64 | 36-49 | ≤ 35 |
| D | Disnea (mMRC) | 0-1 | 2 | 3 | 4 |
| Ex | Exacerbaciones graves | 0 | 1-2 | ≥ 3 | |

IMC: índice de masa corporal. FEV₁: volumen espirado máximo en el primer segundo. 6MM: prueba de marcha de 6 minutos. MRC: Medical Research Council.

tionario de 8 preguntas que mide aspectos relacionados con la tos, expectoración, opresión torácica, disnea, actividades domésticas, sueño o energía y/o la escala modificada del *British Medical Research Council* (mMRC) que proporciona la evaluación de la disnea. Para GOLD la existencia de un grado de disnea 2 o mayor de mMRC o una puntuación del CAT igual o mayor a 10 son considerados pacientes más sintomáticos. GesEPOC utiliza la disnea medida por mMRC incluida en el BODE (Tabla 1), aunque también propone el CAT para una valoración complementaria de la gravedad⁽²⁾.

Valoración del riesgo de agudizaciones

La GOLD utiliza el número de agudizaciones que han precisado tratamiento con esteroides y/o antibióticos en el año previo, para valorar el riesgo futuro de nuevas agudizaciones, considerando que existe alto riesgo si el paciente ha tenido 2 o más agudizaciones o al menos 1 que haya requerido hospitalización. GesEPOC también utiliza el número de agudizaciones como valoración complementaria de la gravedad y en el índice BODEx (Tabla 1).

Evaluación de las comorbilidades

Los pacientes con EPOC presentan enfermedades crónicas asociadas, que conocemos como comorbilida-

des. Las más frecuentes y con mayor impacto son las cardiovasculares: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca e ictus y el cáncer de pulmón. Otras comorbilidades importantes son la hipertensión arterial, osteoporosis, diabetes mellitus, ansiedad, depresión y anemia^(2,5). La detección y el control de estas comorbilidades, va a permitir mejorar el pronóstico, ya que la gravedad de estas influye en la mortalidad de los pacientes con EPOC.

La evaluación de la gravedad es realizada de manera diferente por GesEPOC y por la GOLD. GesEPOC distingue 5 niveles de gravedad en función del índice BODE (BODEx para Atención Primaria) (Fig. 2). El índice BODE propuesto por Celli et al⁽⁵⁾ incluye el índice de masa corporal (IMC), FEV₁, disnea y capacidad al ejercicio medida a través del test de la marcha de seis minutos. Soler-Cataluña y cols.⁽⁶⁾ proponen la retirada de la prueba del ejercicio, y sustituirla por las exacerbaciones, en lo que se denomina índice BODEx, que es el que se aplicaría en el primer nivel asistencial (Atención Primaria) para evaluar la gravedad de los pacientes. Ambos índices se recogen en la tabla 1.

GesEPOC⁽²⁾, además, propone una aproximación orientativa de la gravedad basándose en la severidad de obstrucción al flujo aéreo, el grado de disnea

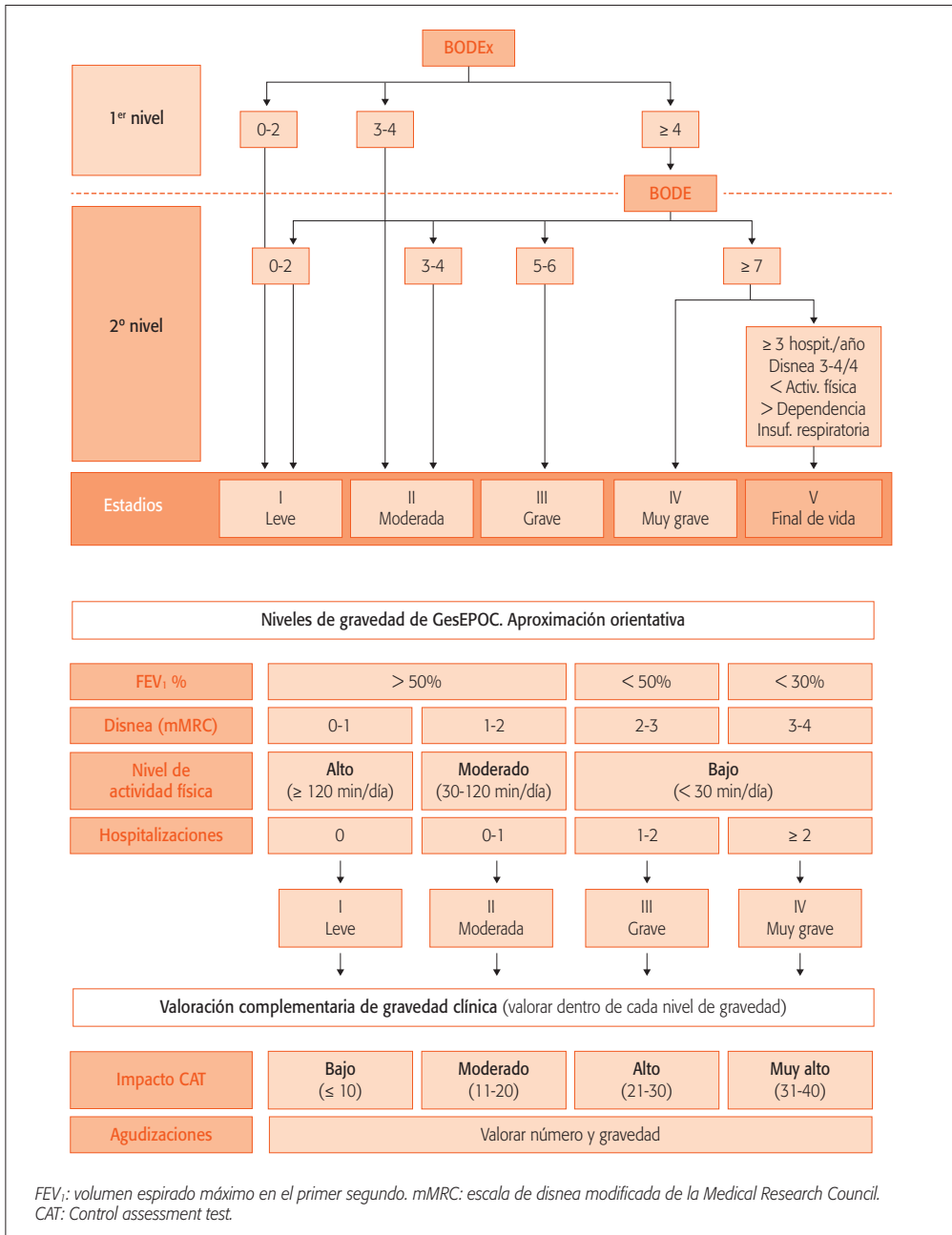


Figura 2. Valoración de la gravedad según la guía GesEPOC.

medido por la mMRC, la actividad física, el número de hospitalizaciones, los síntomas a través del cuestionario CAT y las agudizaciones, tal y como vienen descritas en la figura 2.

La guía GOLD⁽¹⁾ clasifica a los pacientes en función de los síntomas, obstrucción al flujo aéreo y del número y gravedad de las agudizaciones (Fig. 3). La gravedad valorada por estos parámetros va

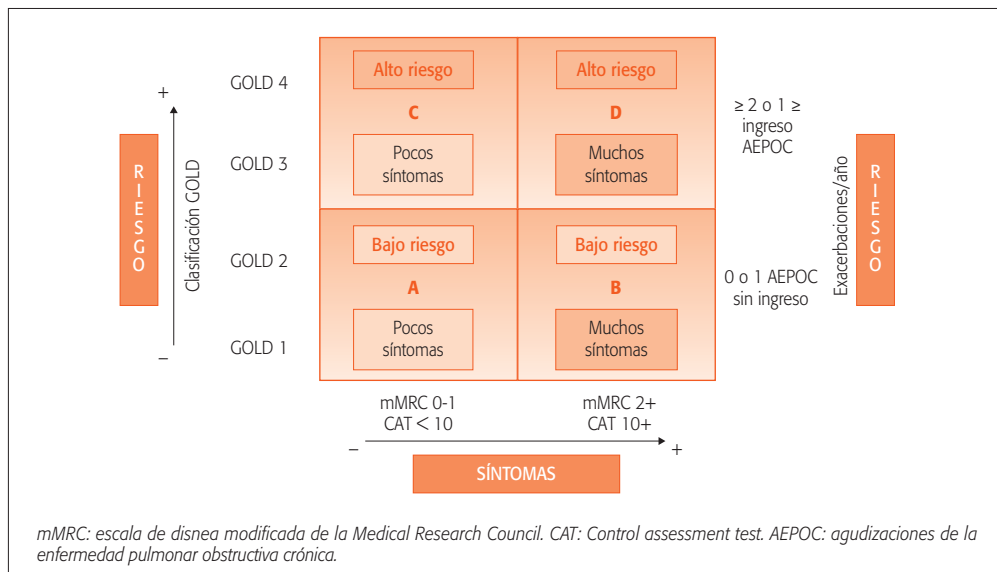


Figura 3. Valoración de la gravedad según la guía GOLD.

a condicionar el tratamiento del paciente en fase estable.

TRATAMIENTO DE LA EPOC EN LA FASE ESTABLE

El pilar fundamental del tratamiento de la EPOC en el paciente en fase estable es el abandono del hábito tabáquico asociado a broncodilatadores. El objetivo es aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud, evitar la progresión de la enfermedad, prevenir las agudizaciones y reducir la mortalidad⁽¹⁾. En la figura 4 pueden verse las opciones terapéuticas propuestas por GesEPOC y GOLD. GOLD en pacientes con ACOS también recomienda comenzar con LABA+CI. A continuación se exponen los distintos tratamientos disponibles en pacientes con EPOC.

Tratamiento farmacológico

1. Broncodilatadores

Son los fármacos de elección en el tratamiento del paciente con EPOC⁽¹⁾, con preferencia por la vía inhalada, eligiendo entre anticolinérgicos o agonistas beta₂ adrenérgicos, como medicación de rescate o tratamiento de fondo para controlar y evitar la progresión de la enfermedad. En la tabla 2 se recogen los tratamientos por vía inhalada disponibles.

1.1. Anticolinérgicos

Actúan bloqueando el efecto de la acetilcolina en los receptores muscarínicos.

El anticolinérgico de acción corta (SAMA del inglés *short-acting muscarinic antagonist*) por excelencia, el ipratropio, actúa bloqueando los receptores M2 y M3.

Los anticolinérgicos de acción larga, (LAMA del inglés *long-acting muscarinic antagonist*) actúan de manera selectiva sobre los receptores M1 y M3. Destaca el tiotropio, con duración de acción de 24 horas, por su eficacia y larga experiencia, reduciendo los síntomas, calidad de vida, las agudizaciones y hospitalizaciones, lo que hace que sea el LAMA de referencia^(1,2). El bromuro de aclidinio, con efecto de duración de 12 horas, y el glicopirronio y umeclidinio, de 24 horas, tienen acción similar sobre la función pulmonar, alivio sintomático y agudizaciones que tiotropio.

El efecto secundario más frecuente de los anticolinérgicos es la sequedad bucal. Otros efectos secundarios son la retención urinaria, aumento de presión intraocular e irritación faríngea.

1.2. Agonistas beta₂ adrenérgicos

Producen la relajación de la musculatura lisa de la vía aérea por estimulación de los receptores beta₂ adrenérgicos, produciendo un aumento del AMP cíclico.

| TABLA 2. Tratamientos inhalados disponibles para adultos. Principios activos y dispositivos. | | | |
|---|--------------------------------|-------------------|--------------------------|
| Principio activo | Dispositivo | Dosis | Posología |
| Agonistas beta₂ de acción corta (SABA) | | | |
| Salbutamol | ICP | 100 µg | 100-400 µg/4-6 h |
| Terbutalina | ICP/Turbuhaler® | 250/500 µg | 250-500 µg/4-6 h |
| Agonistas beta₂ de acción prolongada (LABA) | | | |
| Formoterol | ICP/Aerolizer®/ Turbuhaler® | 12 µg 4,5/9 µg | 1 inh/12 h |
| Salmeterol | ICP/Accuhaler® | 25/50 µg | 1 inh/12 h |
| Indacaterol | Breezhaler® | 150/300 µg | 1 inh/24 h |
| Olodaterol | Respimat® | 2,5 µg | 2 inh/24 h |
| Anticolinérgicos de acción corta (SAMA) | | | |
| Ipratropio | ICP | 20 µg | 20-80/6-8 h |
| Anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) | | | |
| Tiotropio | Handihaler® Respimat® | 18 µg 2,5 µg | 1 Inh/24 h 2 Inh/24 h |
| Acilidinio | Genuair® | 322 µg | 1 Inh/12 h |
| Glicopirronio | Breezhaler® | 44 µg | 1 Inh/24 h |
| Umeclidinio | Ellipta® | 55 µg | 1 Inh/24 h |
| LABA + Corticoides inhalados (Ci) | | | |
| Salmeterol + Fluticasona (Propionato) | ICP | 25/125 µg | 2 Inh/12 h |
| | | 25/250 µg | 2 Inh/12 h |
| | Accuhaler® | 50/250 µg | 1 Inh/12 h |
| | | 50/500 µg | 1 Inh/12 h |
| Formoterol + Budesonida | Turbuhaler® | 4,5/80 µg | En función de dosis |
| | Spiromax® | 4,5/160 µg | 1 Inh/12 h |
| | Easyhaler® | 9/320 µg | 2 Inh/12 h |
| Formoterol + Beclometasona | ICP/Nexthaler® | 6/100 µg | 2 Inh/12h |
| Formoterol + Fluticasona* | ICP | 5/50 µg | En función de dosis |
| | | 5/125 µg | 1 Inh/12 h |
| | | 10/250 µg | 2 Inh/12 h |
| Vilanterol + Fluticasona (Furoato) | Ellipta® | 22/92 µg | 1 Inh/24h |
| LABA + LAMA | | | |
| Indacaterol + Glicopirronio | Breezhaler® | 85/43 µg | 1 Inh/24 h |
| Vilanterol + Umeclidinio | Ellipta® | 22/55 µg | 1 Inh/24 h |
| Formoterol + Acilidinio | Genuair® | 12/340 µg | 1 inh/12 h |
| Olodaterol + Tiotropio | Respimat® | 2,5/2,5 µg | 1 inh/24 h |

ICP: inhalador en cartucho presurizado. Inh: inhalaciones. *Todavía sin indicación en EPOC.

Los agonistas beta₂ de acción corta (SABA del inglés *short-acting beta₂-agonists*), con efecto broncodilatador de 4-6 horas, mejoran los síntomas, pero su uso a dosis más elevadas no ha demostrado beneficios

frente al uso de agonistas beta₂ de acción prolongada (LABA, del inglés *long-acting beta₂ agonists*). Los disponibles son salbutamol y terbutalina. Presentan inicio de acción más rápido que ipratropio⁽⁷⁾.

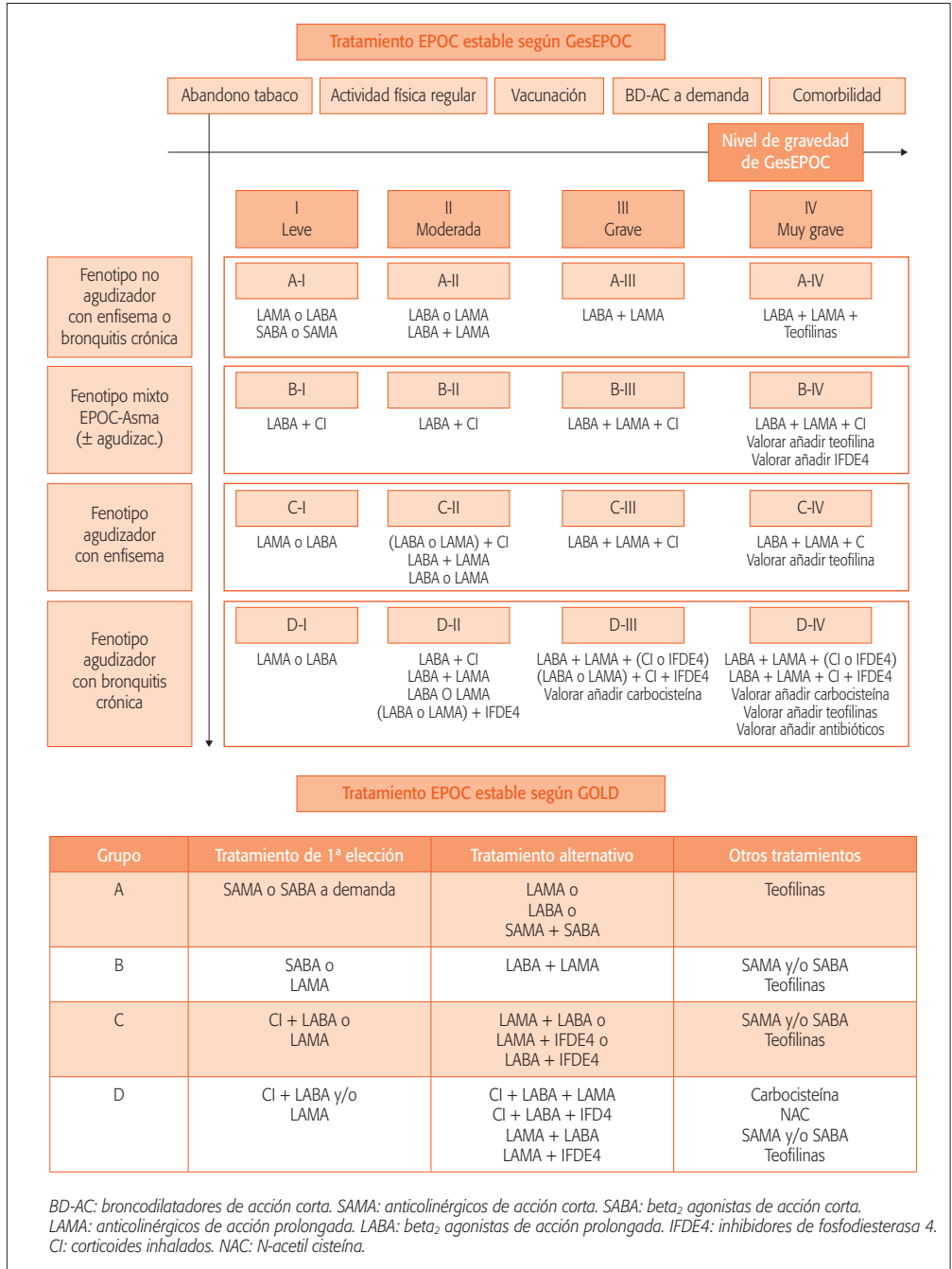


Figura 4. Tratamiento de la EPOC estable según la guía GesEPOC y GOLD.

Los LABA con duración de acción de 12 horas (salmeterol y formoterol) o de 24 horas (indacaterol, vilanterol y olodaterol) han demostrado mejoría en el

FEV₁, disnea, calidad de vida y agudizaciones, sin existir grandes diferencias entre ellos.

Los efectos secundarios más frecuentes de los

beta₂ agonistas son temblor, taquicardia, vasodilatación periférica y cefaleas, calambres musculares, hipertensión arterial, hiperglucemia, hipocalcemia, tos, broncoespasmo, irritación orofaríngea y dispepsia.

Los SABA y los SAMA son eficaces en el control rápido de los síntomas y mejoran la tolerancia al esfuerzo. Estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el tratamiento de los síntomas a demanda⁽²⁾.

Los LABA y los LAMA están indicados como escalón inicial en los pacientes con síntomas permanentes que precisan tratamiento de forma regular. Por su acción más prolongada, consiguen mejor control sintomático, calidad de vida y adherencia al tratamiento que los broncodilatadores de corta duración.

2. Tratamiento combinado de corticoides y broncodilatadores inhalados

No está recomendado el uso de corticoides inhalados (CI) de forma individual, y su asociación con broncodilatadores tipo LABA mejora la función pulmonar, la calidad de vida y disminuye el número de agudizaciones en pacientes con EPOC moderado a muy grave^(1,3,4). Está indicado fundamentalmente en pacientes de fenotipo mixto y agudizadores frecuentes, a pesar de un adecuado tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada.

Entre los efectos secundarios descritos con los esteroides inhalados están la candidiasis oral y afonía que pueden reducirse haciendo enjuagues bucales tras su administración. También existe un incremento del riesgo de neumonías

3. Tratamiento combinado LAMA y LABA

La asociación de dos broncodilatadores está indicada en pacientes con EPOC con persistencia sintomática a pesar de estar tratados con un solo broncodilatador⁽²⁾. El tratamiento combinado mejora los síntomas, la calidad de vida y reduce la necesidad de utilizar medicación de rescate⁽⁹⁾. Actualmente se está estudiando su impacto en la reducción de agudizaciones.

4. Triple terapia (LAMA + LABA + CI)

Los pacientes graves, sin control sintomático, a pesar de recibir tratamiento con dos fármacos, pueden beneficiarse de la triple terapia^(1,2,4), aunque sean escasos los estudios actuales, se ha demostrado que producen beneficios sobre la función pulmonar y la

calidad de vida frente a la doble terapia y podría disminuir el número de agudizaciones y hospitalizaciones graves^(1,10), pero hacen falta más estudios para obtener conclusiones sólidas.

5. Inhibidores de la fosfodiesterasa 4. Roflumilast

Roflumilast es un fármaco antiinflamatorio por vía oral, que actúa inhibiendo de forma selectiva la fosfodiesterasa 4 (IPDE4), con el consiguiente aumento de AMP cíclico⁽¹⁾. Mejora la clínica de tos y expectoración y previene las agudizaciones en EPOC graves, teniendo indicación en pacientes graves y muy graves con perfil bronquítico crónico con agudizaciones frecuentes a pesar del tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada⁽¹¹⁾ y en pacientes con LABA+CI con agudizaciones frecuentes⁽¹²⁾. La dosis habitual es de 500 µg una vez al día. La asociación con corticoides y broncodilatadores inhalados es segura, no recomendándose el uso conjunto con teofilinas⁽¹³⁾.

Los efectos secundarios gastrointestinales son los más frecuentes, diarreas, náuseas, vómitos y dolor abdominal, seguidos de la pérdida de peso.

6. Metilxantinas

Su uso ha ido en descenso en los últimos años, dada la baja relación beneficio/riesgo y el mayor efecto beneficioso de los LABA⁽³⁾.

La teofilina es la metilxantina más utilizada y estudiada, pero su uso continúa siendo controvertido. No está claro el efecto beneficioso sobre la función pulmonar, aunque existe evidencia de mejoría de FEV₁ en asociación con salmeterol frente a salmeterol solo. Mejora la musculatura inspiratoria y, a bajas dosis, reduce el riesgo de exacerbaciones^(1,2), por lo que su uso está indicado añadido a fármacos broncodilatadores y corticoides inhalados, fundamentalmente en el fenotipo agudizador con enfisema.

La toxicidad de la teofilina es dosis-dependiente. Su uso incrementa el riesgo de náuseas, diarrea, dolor de cabeza, irritabilidad y, en dosis elevadas (concentraciones plasmáticas de 20 mg/ml), puede producir arritmias cardíacas, convulsiones, taquicardia e hipopotasemia.

7. Mucolíticos

Los beneficios globales de este grupo de fármacos en pacientes con EPOC son escasos^(1,2,7). Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con N-acetil

cisteína a dosis altas puede reducir las agudizaciones, sobre todo en pacientes con EPOC moderada, por lo que podría tener un papel en pacientes con agudizaciones frecuentes^(1,14). La carbocisteína se puede añadir al tratamiento en pacientes con perfil bronquitis crónica y con agudizaciones frecuentes, con dificultad para la expectoración⁽²⁾.

8. Vacunación

La vacunación antigripal, con virus inactivados muertos o vivos, se recomiendan en pacientes con EPOC una vez al año, con reducción del riesgo de neumonías, exacerbaciones, hospitalizaciones y, por tanto, disminuyendo la morbilidad⁽¹⁵⁾.

En relación a la vacuna antineumocócica, la mayoría de las revisiones son acerca de la polisacárida de 14 serotipos y, más recientes, de la polisacárida de 23 (PPV23). Una revisión Cochrane⁽¹⁵⁾ recomienda la vacunación en pacientes mayores de 65 años y en individuos jóvenes con comorbilidad cardiovascular. Igualmente, un estudio realizado en pacientes con EPOC⁽¹⁶⁾ demostró reducir el riesgo de neumonías en menores de 65 años y con EPOC grave, por lo que las principales guías de práctica clínica la recomiendan^(1,2). La PPV23 precisa de revacunación a los 5 años. En cuanto a la vacuna conjugada de 13 serotipos, no precisa en los adultos de dosis de recuerdo y aporta una mayor memoria inmunológica⁽¹⁷⁾. Ya que la EPOC confiere un riesgo elevado de enfermedad neumocócica invasiva y la mayoría de pacientes son de edad avanzada, GesEPOC recomienda la vacunación antineumocócica con dicha vacuna conjugada⁽³⁾.

9. Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina (AAT)

En los pacientes con enfisema pulmonar con déficit de AAT grave y fenotipo homocigoto PiZZ o variantes raras deficitarias, está indicado el tratamiento sustitutivo con AAT. Para ampliar información, recomendamos consultar la normativa SEPAR sobre dicho tratamiento⁽¹⁸⁾.

Tratamiento no farmacológico

1. Deshabitación tabáquica

El tratamiento de la EPOC debe incluir el abandono tabáquico. Siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad, es la medida más eficaz y costoefectiva en el tratamiento de la EPOC⁽¹⁹⁾,

mejorando la salud de los pacientes y reduciendo la mortalidad⁽¹⁾. El abandono del tabaquismo ralentiza la progresión de la enfermedad⁽²⁰⁾. El abordaje del tabaquismo tiene dos bases fundamentales: el apoyo psicológico, sabiendo reconocer las características de los pacientes con EPOC (mayor dependencia física, elevado consumo, menor motivación, etc.), y el tratamiento farmacológico empleando tratamiento sustitutivo con nicotina (parches transdérmicos, comprimidos, chicles o inhalado), bupropión y vareniclina. Para más información, recomendamos consultar el manual de procedimientos SEPAR sobre dicho tratamiento recientemente publicado⁽²¹⁾.

2. Oxigenoterapia domiciliaria

El tratamiento con oxígeno suplementario ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria⁽²⁰⁾.

Sus indicaciones en pacientes con EPOC, estando con tratamiento óptimo son:

- $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg o $\text{SpO}_2 \leq$ del 88%
- PaO_2 entre 55-59 mm Hg en reposo, con SpO_2 del 88-89%, cuando presentan signos o síntomas secundarios de la hipoxemia: poliglobulia secundaria, insuficiencia cardíaca derecha, cor pulmonale, hipertensión pulmonar, edemas secundarios a insuficiencia cardíaca, arritmias o alteración del estado mental en relación a insuficiencia respiratoria^(1,2).

Se recomienda el uso de oxigenoterapia domiciliaria al menos 16-18 horas al día.

Existen controversias en relación a iniciar oxigenoterapia en pacientes con desaturaciones nocturnas o desaturación al esfuerzo sin presentar insuficiencia respiratoria basal, pudiendo contemplarse en pacientes seleccionados^(1,2,20).

El paciente debe abandonar el hábito tabáquico si inicia tratamiento con oxígeno pero en ninguna guía de práctica clínica hacen referencia a no tratar con oxigenoterapia a pacientes con EPOC que continúan fumando, sin embargo tenemos que intervenir sobre el tabaquismo⁽²¹⁾. Algunos profesionales inician el oxígeno suplementario tras un mes del cese del hábito tabáquico.

3. Rehabilitación respiratoria y actividad física

Tanto el grupo español GesEPOC como GOLD^(1,3) recomiendan la rehabilitación respiratoria, ya que mejora

la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. Ha demostrado reducir el número de hospitalizaciones, ansiedad y depresión, así como mejoría de la supervivencia y mejor recuperación tras la hospitalización por exacerbación⁽²²⁾. Debe ofrecerse a todo paciente sin tener en cuenta el grado de obstrucción al flujo aéreo.

Actualmente existen muchos tipos de programas de rehabilitación para poder adaptarse a los recursos disponibles⁽²³⁾.

4. Soporte ventilatorio no invasivo

No existe, en la actualidad, evidencia para iniciar soporte ventilatorio en pacientes con hipercapnia en situación estable⁽²⁴⁾, pero puede valorarse en pacientes con PaCO₂ > 55 mm Hg o hipercapnia diurna con desaturaciones nocturnas a pesar de la oxigenoterapia o dos o más hospitalizaciones por insuficiencia respiratoria grave⁽²³⁾.

5. Tratamiento quirúrgico en la EPOC

La bullectomía está indicada en pacientes con bullas gigantes (bulla que ocupa >30%) con disnea limitante secundaria a la bulla o neumotórax espontáneos secundarios⁽²⁶⁾.

El trasplante pulmonar está indicado en pacientes con EPOC muy seleccionados, mejorando la función pulmonar, el intercambio gaseoso, tolerancia al esfuerzo y calidad de vida. Para más información, recomendamos consultar la normativa SEPAR sobre trasplante pulmonar⁽²⁷⁾.

Entre las técnicas de reducción del volumen, existen técnicas endoscópicas (válvulas unidireccionales, aplicación intrabronquial de sustancias que colapsan zonas enfisematosas, etc.) que han demostrado escasa mejoría en la función pulmonar, síntomas y tolerancia al ejercicio a costa de un incremento de la frecuencia de agudizaciones de la EPOC y del riesgo de neumonías. Hasta no disponer de más estudios, actualmente no se recomienda su uso, salvo en el contexto de ensayos clínicos^(1,28,29).

BIBLIOGRAFÍA

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2015. Disponible en: www.goldcopd.org.
- Grupo de trabajo GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)- Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2012; 48 (Supl 1): 2-58.
- Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014; 50(Supl 1): 1-16
- Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2014. Disponible en: www.goldcopd.org.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004; 350; 1005-12.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. Respir Med. 2009; 103: 692-9.
- Fernández Guerra J, García Jiménez JM, Marín Sánchez F. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tratamiento de la fase estable. En: Soto Campos JG, ed. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología, 2ª Ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 321-31.
- Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDORSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting beta₂-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. Chest. 2011; 140: 68-75.
- Van Noord JA, Buhl E, LaForce C, Martin C, Jones F, Dolker M, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2010; 65: 1086-91.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Ferguson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 545-55.
- Febbri LM, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Martínez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long-acting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet. 2009; 374: 695-703.
- Martínez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Febbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2015; 385: 857-66.
- Rennard SI, Calverley PMA, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast: the importance of defining different subsets of patients with COPD. Respir Res. 2011; 12:18.
- Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. PANTHEON study group. Lancet Respir Med. 2014; 3: 187-94.

15. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood- Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (11): CD001390.
16. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of anti- pneumococcal vaccination inpatients with COPD. *Thorax.* 2006; 61: 189-95.
17. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R, et al. Consenso sobre la vacunación antineumocócica e el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter.* 2013; 26: 232-52.
18. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42: 645-59.
19. Godtfredsen NS, Lam TH, Andel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD- related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J.* 2008; 32: 844-53.
20. León Jiménez A. Guía Clínica de oxigenoterapia domiciliaria. *Rev Esp Patol Torac.* 2014; 26 (Supl 2): 1-93.
21. De Higes Martínez EB, Perera López L. Manejo diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en la práctica clínica diaria. En: *Manual Separ de Procedimientos.* Barcelona: Respira-SEPAR; 2015.
22. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 1390-413.
23. Troosters T, Hornikx M, Demeyer H, Camillo CA, Janssens W. Pulmonary rehabilitation: timing, location, and duration. *Clin Chest Med.* 2014; 35: 303-11.
24. Köhnlein T, Windisch W, Kohlberg D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 698-705.
25. Gay PC. Uptodate. Nocturnal ventilatory support in COPD. Last review version: September 2011.
26. Martínez FJ. Uptodate. Bullectomy for giant bullae in COPD. Last review version: September 2011.
27. Normativa sobre la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Barcelona: SEPAR; 2010.
28. Reilly J, Waskho G, Pinto- Plata V, Velez E, Kenney L, Berger R, et al. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advance emphysema. *Chest.* 2007; 131:1108-13.
29. Berger RL, Decamp MM, Criner GJ, Celli BR. Lung volume reduction therapies for advanced emphysema: an update. *Chest.* 2010; 138: 407-17.

Exacerbaciones de la EPOC

J.L. López-Campos Bodineau, E. Márquez Martín, A. Arnedillo Muñoz,
B. Alcázar Navarrete

CONCEPTO, IMPORTANCIA Y ETIOLOGÍA

La presentación clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ve agravada, en ocasiones, por la aparición de eventos clínicos consistentes en un aumento agudo de los síntomas respiratorios a los que han venido a denominarse agudizaciones o exacerbaciones.

La *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD) define una agudización como un evento agudo caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente que va más allá de las variaciones normales día a día y que conduce a un cambio en la medicación⁽¹⁾. Por otro lado, la Guía Española para la EPOC (GesEPOC) define una agudización como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de sus variaciones diarias⁽²⁾. Finalmente, la Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud de España define una agudización como un cambio agudo en la situación clínica basal de la persona enferma, más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos tres síntomas y que precisa un cambio terapéutico⁽³⁾. Estas definiciones no son totalmente superponibles, tienen sus matices y no están exentas de controversia, pero por el momento son las aceptadas en nuestro país.

El impacto clínico de las agudizaciones ha sido demostrado en numerosos trabajos⁽⁴⁾. Sabemos que

las agudizaciones producen empeoramiento de los síntomas, aumentando la morbilidad, empeoran la calidad de vida, aumentan el deterioro funcional, se relacionan con diversas comorbilidades, empeoran los hallazgos clínicos referidos por los pacientes y, finalmente, se relacionan con la progresión y el pronóstico de la enfermedad, con un notable impacto pronóstico y una carga sobre el sistema sanitario⁽⁵⁾. Por tanto, la disminución de las agudizaciones se ha establecido como uno de los objetivos prioritarios en el tratamiento de la EPOC^(1,2).

La etiología más frecuente de las agudizaciones son las infecciones respiratorias, ya sean bacterianas o víricas. Algunos estudios con muestras endoscópicas han observado que al menos el 50% de los pacientes tienen presencia de alguna bacteria durante una agudización⁽⁶⁾ y que la adquisición de nuevas colonias bacterianas precipita una agudización⁽⁷⁾. La presencia de co-infección por bacterias y virus se ha descrito hasta en un 25% de los pacientes hospitalizados⁽⁸⁾. Además, la polución y sus cambios se han descrito como un potencial desencadenante de agudizaciones⁽⁹⁾. Sin embargo, alrededor de un tercio de las agudizaciones son de etiología desconocida⁽¹⁾.

DIAGNÓSTICO

Cuando un paciente acude a un servicio sanitario refiriendo un aumento de sus síntomas respiratorios, el clínico debe concentrarse en resolver tres cuestiones: 1) cuál es el diagnóstico, 2) qué tipo de agudización es y 3) cuál es su gravedad.

Diagnóstico de agudización

Es importante tener presente que el diagnóstico de agudización es clínico, basado en síntomas. Sin embargo, esto tiene tres grandes problemas. Primero, que un empeoramiento de los síntomas respiratorios en un paciente con EPOC puede ser debido a numerosas circunstancias que incluyen causas respiratorias (por ejemplo, neumonía de la comunidad, tromboembolismo de pulmón, neumotórax, etc.) y no respiratorias (por ejemplo, un evento coronario agudo, insuficiencia cardíaca, clínica psiquiátrica, problemas sociales, etc.). Por tanto, un empeoramiento de los síntomas respiratorios no tiene por qué ser siempre una agudización de la EPOC⁽¹⁰⁾. Todas estas posibles causas de aumento de síntomas respiratorios tienen sus propios protocolos diagnóstico-terapéuticos de actuación. En consecuencia, un primer paso es saber diagnosticar y diferenciar estos diagnósticos alternativos que pueden complicar la EPOC pero no deben ser considerados como agudizaciones sino como complicaciones⁽¹¹⁾.

Segundo, es frecuente encontrar una descompensación clínica mixta cardiológica y respiratoria, estableciendo cuadros clínicos mixtos en los que resulta muy difícil determinar qué órgano está condicionando el evento agudo de manera más importante.

Tercero, para diagnosticar una agudización de la EPOC, un paso previo necesario y *a priori* evidente es que el paciente esté diagnosticado de EPOC. Sin embargo, aunque esto es lo deseable, la realidad clínica nos dice que muchos pacientes con diagnóstico de agudización de la EPOC no tienen un diagnóstico de EPOC firme realizado antes del evento agudo⁽¹²⁾. En estos casos no hay una actitud uniformemente recogida en las guías, pero lo razonable es descartar otras causas de empeoramiento y poner el diagnóstico de EPOC como probable, pendiente de confirmación.

Por tanto, para establecer el diagnóstico de agudización de la EPOC deben emplearse criterios clínicos apoyados por pruebas complementarias que descarten o evalúen el papel de otras comorbilidades en la presentación clínica.

Tipo de agudización

Cada día tenemos más evidencia de que las agudizaciones no son todas iguales. No solo por su gravedad, sino que el sustrato inflamatorio cambia entre pacientes, habiéndose descrito diversos tipos de agudizaciones con implicaciones clínicas^(13,14). Esto ha llevado a

proponer algoritmos de diferenciación de agudizaciones que pueden indicar el futuro en la valoración personalizada de las agudizaciones⁽¹⁵⁾. Por el momento, desde un punto de vista práctico asistencial, una evaluación importante es tratar de discernir el origen bacteriano de la agudización para decidir sobre la indicación de antibioterapia. En este sentido, por el momento se siguen recomendando los denominados criterios de Anthonisen⁽¹⁶⁾, que son: aumento de la disnea, aumento del volumen del esputo y aumento de la purulencia del esputo. La presencia de purulencia en el esputo orienta hacia un tipo de agudización infecciosa lo que matizará el tratamiento como se refleja más abajo.

Valoración de la gravedad de la agudización

La valoración de la gravedad es crucial para decidir dónde se realizará el abordaje terapéutico. Tradicionalmente se han empleado datos de la presentación clínica, de la exploración física y de la valoración del intercambio gaseoso. Según esta valoración, GOLD establece unos signos de gravedad, mientras que GesEPOC establece 4 tipos de agudizaciones (Tabla 1), así como criterios de ingreso hospitalario en planta o cuidados intensivos (Tabla 2). Sin embargo, este tipo de valoración semi-cuantitativa puede ser confusa y aporta cierto grado de variabilidad en la categorización de los pacientes.

En los últimos años se han desarrollado escalas pronósticas para aplicarse en las Urgencias hospitalarias que permiten cuantificar el riesgo de mortalidad a corto plazo. De todas, tres escalas han sabido identificar puntos de corte según grado de gravedad. El BAP-65 se basa en los niveles de nitrógeno ureico, el estado mental, la frecuencia cardíaca y la edad. Esta escala permite identificar 5 clases de riesgo que se correlacionan con la mortalidad intra-hospitalaria, la necesidad de ventilación mecánica, la estancia hospitalaria y el coste del ingreso⁽¹⁷⁾. La escala DeCOPD, desarrollada por un grupo español, se basa en la edad, la disnea, la necesidad previa de oxigenoterapia domiciliar o ventilación no invasiva, la alteración del estado mental y el uso de la musculatura accesoria o la presencia de respiración paradójica en Urgencias. Esta escala identifica cuatro categorías de riesgo de mortalidad⁽¹⁸⁾. Por último, la escala de Roche y cols. se basa en la edad, la disnea y un número de signos clínicos que incluyen la presencia de cianosis, uso de musculatura accesoria, movimientos

TABLA 1. Criterios de gravedad de la agudización según distintas normativas.**GOLD****Datos en la historia clínica:**

- Gravedad de la EPOC según el grado de limitación al flujo aéreo
- Duración de la clínica
- El número de episodios de agudización previa
- Las comorbilidades
- El régimen actual de tratamiento
- Uso previo de ventilación mecánica

Datos en la exploración física:

- Uso de musculatura respiratoria accesoria
- Movimientos torácicos paradójicos
- Empeoramiento o nueva aparición de cianosis
- Desarrollo de edemas periféricos
- Inestabilidad hemodinámica
- Deterioro del estado mental

GesEPOC

Agudización muy grave (o amenaza vital). Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Parada respiratoria
- Disminución del nivel de consciencia
- Inestabilidad hemodinámica
- Acidosis respiratoria grave ($\text{pH} < 7,30$)

Agudización grave. Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios, y ninguno de los criterios de amenaza vital:

- Disnea 3-4 de la escala mMRC
- Cianosis de nueva aparición
- Utilización de musculatura accesoria
- Edemas periféricos de nueva aparición
- $\text{SpO}_2 < 90\%$ o $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg
- $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg (paciente sin hipercapnia previa)
- Acidosis respiratoria moderada ($\text{pH} 7,30\text{-}7,35$)
- Comorbilidad significativa grave
- Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardíaca, etc.)

Agudización moderada. Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios, y ninguno de los anteriores:

- FEV_1 basal $< 50\%$
- Comorbilidad cardíaca no grave
- Historia de dos o más agudizaciones en el último año

Agudización leve. No se debe cumplir ningún criterio previo

SpO₂: saturación de oxígeno en sangre arterial medida por pulsioximetría. PaO₂: presión parcial de oxígeno en sangre arterial. PaCO₂: presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial. FEV₁: volumen espirado en el primer segundo durante una espirometría forzada.

dos con la mortalidad⁽¹⁹⁾. Recientemente se ha realizado una propuesta de categorización de las agudizaciones teniendo en cuenta estas escalas de puntuación⁽¹⁵⁾.

Estudios complementarios

Para evaluar tanto el diagnóstico como su gravedad, al paciente habrá que realizarle una buena historia clínica con una adecuada exploración física. Además, los siguientes estudios complementarios pueden ayudar en el ámbito hospitalario:

Valoración del intercambio gaseoso. Probablemente, la prueba complementaria más importante. Nos indicará si el paciente está o no en insuficiencia respiratoria, la necesidad de oxígeno suplementario o la indicación de ventilación mecánica. La evaluación más rápida se hace con pulsioximetría midiendo la saturación de oxígeno (SpO_2). En casos graves es necesario realizar una gasometría arterial para obtener los datos de presión parcial de oxígeno (PaO_2), presión parcial de anhídrido carbónico (PaCO_2) y pH.

Radiología torácica. A todo paciente con una gravedad suficiente como para ser evaluado en un Servicio de Urgencias hospitalario, debe realizarse una radiografía simple del tórax para descartar otros diagnósticos. Otras técnicas radiológicas se emplearán para casos concretos, por ejemplo, una angioTAC para la sospecha de embolia pulmonar o la ecografía torácica para evaluación de derrame pleural.

Electrocardiograma. En caso de necesitar una evaluación cardiológica, es necesario realizar un electrocardiograma en el que evaluemos alteraciones del ritmo y de la repolarización, al menos.

Hemograma. La realización de un hemograma nos aporta dos datos relevantes. Por un lado, la serie roja nos indicará si el paciente tiene algún tipo de anemia y su gravedad o, por el contrario, poliglobulia, frecuentemente asociada a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. Por otro lado, la serie blanca puede ser útil para detectar un origen infeccioso, aunque no distingue entre infecciones bacterianas y víricas⁽²⁰⁾.

Bioquímica. El estudio de las alteraciones en los electrolitos, la bioquímica hepática o la función renal puede mostrar alteraciones de comorbilidades con impacto clínico y pronóstico en la agudización, por lo que es necesaria su determinación en el ámbito hospitalario. Además, dependiendo de la sospecha clínica, se pueden solicitar marcadores plasmáticos, como el dímero D, troponina o el péptido natriurético. Recien-

torácicos paradójicos, asterixis, alteración neurológica y edemas de miembros inferiores, que recientemente se ha modificado para incluir la enfermedad cardiovascular. Esta escala divide a los pacientes en 3 terciles relaciona-

TABLA 2. Criterios de ingreso en distintas unidades hospitalarias.

| | GesEPOC | GOLD |
|--|--|--|
| Indicaciones para remitir al paciente a valoración hospitalaria | <ul style="list-style-type: none"> • Agudización grave o muy grave (Tabla 1) <ul style="list-style-type: none"> - Disnea 3-4 de la escala mMRC - Inestabilidad hemodinámica - Alteración del nivel de consciencia - Cianosis de nueva aparición - Utilización de musculatura accesoria - Edemas periféricos de nueva aparición - SpO₂ < 90% o PaO₂ < 60 mmHg - Comorbilidad significativa grave - Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardíaca, etc.) • Fracaso terapéutico en las agudizaciones moderadas (falta de respuesta al tratamiento) • Pacientes con EPOC estable graves/muy graves y agudizaciones frecuentes (≥ 2) en el año previo • Descartar otros diagnósticos (neumonía, neumotórax, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, etc.) • Apoyo domiciliario insuficiente • Deterioro del estado general | <ul style="list-style-type: none"> • Marcado aumento en la intensidad de los síntomas, como el desarrollo súbito de disnea en reposo • EPOC subyacente grave • La aparición de nuevos signos físicos (por ejemplo, cianosis, edema periférico) • Fracaso en la respuesta al tratamiento médico inicial • La presencia de comorbilidades graves (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o arritmias de nueva aparición) • Exacerbaciones frecuentes • Edad avanzada • Insuficiente apoyo en el hogar |
| Criterios de ingreso hospitalario en planta de hospitalización | <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de mejoría tras tratamiento correcto y observación de 6-12 horas • Acidosis respiratoria (pH < 7,35) • PaO₂ < 55 mmHg • PaCO₂ > 50 mmHg en pacientes sin hipercapnia previa • Necesidad de ventilación mecánica no invasiva • Presencia de complicaciones o comorbilidades graves: <ul style="list-style-type: none"> - Neumonía, siempre que se cumplan los criterios específicos de gravedad de la neumonía que indican ingreso - Derrame pleural - Neumotórax - Enfermedad venosa tromboembólica - Traumatismo torácico con fracturas costales - Alteraciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias no controladas) - Anemia grave • Soporte domiciliario insuficiente | <ul style="list-style-type: none"> • Marcado aumento en la intensidad de los síntomas, como el desarrollo súbito de disnea en reposo • EPOC subyacente grave • La aparición de nuevos signos físicos (por ejemplo, cianosis, edema periférico) • Fracaso en la respuesta al tratamiento médico inicial • La presencia de comorbilidades graves (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o arritmias de nueva aparición) • Exacerbaciones frecuentes • Edad avanzada • Insuficiente apoyo en el hogar |
| Indicaciones de ingreso en unidad de cuidados intensivos | <ul style="list-style-type: none"> • Agudización muy grave (Tabla 1) <ul style="list-style-type: none"> - Parada respiratoria - Alteración del nivel de consciencia (confusión, letargia, coma) - Inestabilidad hemodinámica - Acidosis respiratoria grave (pH < 7,30) • Disnea grave que no responde al tratamiento inicial • Hipoxemia grave, a pesar de tratamiento (PaO₂ < 40 mmHg) • Hipercapnia o acidosis respiratoria (pH < 7,25) a pesar de ventilación no invasiva • Necesidad de ventilación mecánica invasiva | <ul style="list-style-type: none"> • Disnea grave que responde inadecuadamente al tratamiento inicial • Cambios en el estado mental (confusión, letargo, coma) • Hipoxemia persistente o empeoramiento (PaO₂ < 5,3 kPa, 40 mmHg) y/o acidosis respiratoria grave/con empeoramiento (pH < 7,25) a pesar suplementario oxígeno y ventilación no invasiva • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Inestabilidad hemodinámica, necesidad de vasopresores |

mMRC: escala de disnea modificada de la Medical Research Council. SpO₂: saturación de oxígeno en sangre arterial medida por pulsioximetría. PaO₂: presión parcial de oxígeno en sangre arterial. PaCO₂: presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial. kPa: kilopascal. mmHg: milímetros de mercurio.

temente se han descrito diversos biomarcadores que pueden orientar sobre la naturaleza de la agudización o su gravedad, como la proadrenomedulina, la copeptina o la procalcitonina⁽²¹⁾, pero aún están en el ámbito de la investigación y su uso clínico no está extendido.

Cultivo de esputo. En principio no está recomendado como prueba de rutina. Su potencial aplicabilidad sería la de detectar infecciones bacterianas para decidir sobre la antibioterapia a aplicar. Sin embargo, la frecuente mala calidad de la muestra y la tardanza de varios días en obtener resultados definitivos la hacen poco práctica en las Urgencias hospitalarias. En pacientes con agudizaciones frecuentes, obstrucción grave o agudizaciones con necesidad de ventilación mecánica, se debe realizar un cultivo de esputo para determinar la presencia de bacilos gram negativos.

Espirometría. A pesar de la importancia de la espirometría en el diagnóstico de la EPOC, su uso en la agudización no se recomienda. Por un lado, porque un paciente agudizado no está en las mejores condiciones para hacer una espirometría y, por otro lado, porque sus valores no han demostrado aportar información añadida a las anteriores pruebas para decidir el tratamiento o evaluar el pronóstico de la agudización.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico

La estrategia del tratamiento farmacológico de la agudización se basa en 3 pilares: broncodilatadores de acción corta, corticoides sistémicos y antibioterapia.

Broncodilatadores de acción corta

La agudización produce un empeoramiento de la función pulmonar y un aumento de los síntomas. Por este motivo, el reforzamiento de la broncodilatación mediante la administración de broncodilatadores constituye un eje común de actuación en todas las agudizaciones. Las principales características de esta broncodilatación pueden resumirse en los siguientes puntos:

- El tratamiento broncodilatador se añade a su tratamiento de base. Sabemos que los broncodilatadores de larga duración son mejores que los de corta en el tratamiento de la EPOC estable. Por otro lado, durante una agudización, con una situación clínica adversa, parece un mal momento para suspender su broncodilatación basal de mantenimiento. Además, disponemos de evidencia de que

los broncodilatadores de corta siguen funcionando cuando se está en tratamiento con fármacos de larga duración⁽²²⁾.

- La vía de administración es la inhalada. Hay preparados para vía subcutánea e intravenosa que no son más eficaces y tienen más efectos adversos.
- Habitualmente se administran mediante cartuchos presurizados con cámara de inhalación. La alternativa es usar terapia nebulizada. La eficacia de la terapia nebulizada no es superior al cartucho presurizado con cámara⁽²³⁾ y el cartucho con cámara además tiene efecto de entrenamiento y de refuerzo positivo para el uso de la cámara espaciadora. Se debe usar terapia nebulizada cuando la taquipnea dificulta la correcta utilización de la cámara.
- Las dosis recomendadas son: salbutamol de 400-600 µg cada 4-6 horas, terbutalina 500-1.000 µg cada 4-6 horas e ipratropio 80-120 µg/ 4-6 horas. En el caso de utilizar la medicación nebulizada, se emplean 2,5-10 mg de salbutamol o 0,5-1 mg de ipratropio cada 4-6 horas⁽²⁾.
- La potencia broncodilatadora entre broncodilatadores agonistas β_2 de corta duración (SABA) y antimuscarínicos de corta duración (SAMA) es similar^(24,25). Sin embargo, los SABA suelen tener un inicio de acción más rápido. Por este motivo suelen ser más preferidos que los SAMA.
- No existen evidencias consistentes que indiquen que unir SABA y SAMA durante la agudización sea mejor que dar uno solo de ellos⁽²⁵⁾.

Corticoides sistémicos

El uso de corticoides sistémicos en la agudización de la EPOC reduce el tiempo hasta la recuperación, mejoran la función pulmonar y la hipoxemia, y reducen el riesgo de recaída, el fracaso terapéutico y la estancia media⁽¹⁾. Por tanto, en el momento actual, están indicados en todas las agudizaciones que requieran atención por un Servicios de Urgencias, aunque artículos recientes sugieren que no sería eficaz en la agudización del paciente crítico⁽²⁶⁾. Recientemente se han propuesto iniciativas para seleccionar a los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento con corticoides sistémicos⁽¹⁵⁾. Las principales características del uso de los corticoides pueden resumirse en los siguientes puntos:

- La dosis recomendada es de 40 mg de prednisona o equivalente al día. Esta dosis está recomendada independientemente de la gravedad de la agudi-

TABLA 3. Antibioterapia empírica. Elección del antibiótico, según GesEPOC⁽²⁾.

| Gravedad | Gérmenes | Elección | Alternativas |
|---|---|--|--|
| Leve | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> | Amoxicilina-ácido clavulánico | Cefditoren Moxifloxacino Levofloxacino |
| Moderada | Igual que leves más <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina y Enterobacterias | Moxifloxacino Levofloxacino | Amoxicilina-ácido clavulánico |
| Grave-muy grave sin riesgo <i>Pseudomonas</i> | Igual que moderadas | Moxifloxacino Levofloxacino | Amoxicilina-ácido clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima |
| Grave-muy grave con riesgo <i>Pseudomonas</i> | Igual que moderadas más <i>P. aeruginosa</i> | Ciprofloxacino Levofloxacino a dosis altas ^a | β-lactamasa con actividad antipseudomona ^b |

^a500 mg cada 12 h.^bCeftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, cefepima.

zación⁽¹⁾. No hay evidencia de que agudizaciones más graves requieran más dosis.

- La duración recomendada actual se ha reducido de 14 a 5 días⁽²⁷⁾. Sin embargo, la evidencia para recomendar una duración determinada no es muy consistente.
- La vía de administración recomendada es la oral. Parece que la eficacia de la administración oral es tan adecuada como la vía intravenosa⁽²⁸⁾.
- Alternativamente, la vía inhalada con budesonida nebulizada se ha probado con eficacia adecuada, aunque a un mayor coste⁽²⁹⁾.
- Una dosis de 40 mg de prednisona hasta 14 días parece segura en relación al eje hipotálamo-hipofisario⁽³⁰⁾. Es preferible, por tanto, dar la dosis completa durante todos los días de tratamiento, antes que acortar la duración del tratamiento para hacer un descenso precoz progresivo de la dosis.

Antibioterapia

Debido a que las infecciones son la causa más frecuente de agudización, el uso de antibióticos constituye otro de los pilares del tratamiento farmacológico. En relación a los antibióticos, el clínico debe plantearse dos cuestiones principales, su indicación y cuál utilizar. En principio, los antibióticos deben usarse para el tratamiento de las infecciones bacterianas. Por esto, deberían usarse tan solo en las agudizaciones de origen bacteriano o que se compliquen con una infección bacteriana. Sin embargo, la determinación en la práctica diaria del origen bacteriano de una agudización es problemático.

Actualmente, las normativas recomiendan usar antibióticos en pacientes que tengan los tres síntomas cardinales de Anthonisen⁽¹⁶⁾, los que tengan dos, siempre que uno sea la purulencia del esputo, o bien aquellos que requieran ventilación mecánica invasiva o no invasiva, por su gravedad⁽¹⁾. A pesar de que un esputo purulento no siempre equivale a tratamiento con antibióticos⁽³¹⁾, sigue siendo el marcador más usado.

Una vez decidida la indicación de antibioterapia, el siguiente paso es decidir qué antibióticos usar. En este punto es importante poder sospechar qué germen o gérmenes pueden estar causando la infección. Sabemos que los patógenos más frecuentes son *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. Sin embargo, en pacientes más graves los bacilos gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, adquieren una mayor importancia. Debido a que la sensibilidad antibiótica es distinta para ambos grupos, resulta importante discernir si la infección bacteriana está o no producida por *Pseudomonas*. Sin embargo, no disponemos de herramientas rápidas que nos permitan identificar *Pseudomonas* como causante de la infección en Urgencias. Por tanto, actualmente se recomienda sospechar riesgo de infección por *Pseudomonas* en pacientes con uso de más de 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año, una función pulmonar con un FEV₁ < 50%, la presencia de bronquiectasias significativas o el aislamiento previo de *Pseudomonas* en esputo en fase estable o en una agudización previa⁽²⁾. Según estas normas, el tratamiento antibiótico de elección y las dosis de

TABLA 4. Dosis y duración del tratamiento con los principales antibióticos, según GesEPOC⁽²⁾.

| Antibiótico | Dosis recomendada | Vía de administración | Duración del tratamiento |
|-------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------------|
| Amoxicilina-ácido clavulánico | 875/125 mg/8 h | Vía oral | 7 días |
| | 2.000/125 mg/12 h | Vía oral | |
| | 1-2 g/200 mg/6-8 h | Vía intravenosa | |
| Cefditoren | 200-400 mg/12 h | Vía oral | 5 días |
| Moxifloxacino | 400 mg/24 h | Vía oral | 5 días |
| Levofloxacino | 500 mg/12-24 h | Vía oral/intravenosa | 7 días |
| Ciprofloxacino | 750 mg/12 h | Vía oral | 10 días |
| | 400 mg/12 h | Vía intravenosa | |
| Cefotaxima | 1-2 g/12-24 h | Vía intravenosa | 7 días |
| Ceftazidima | 1-2 g/6-8 h | Vía intravenosa | 7 días |
| Cefepima | 2 g/8 h | Vía intravenosa | 7 días |
| Piperacilina-tazobactam | 4/0,5 g/6 h | Vía intravenosa | 7 días |
| Imipenem | 0,5-1 g/6-8 h | Vía intravenosa | 7 días |
| Meropenem | 0,5-1 g/6-8 h | Vía intravenosa | 7 días |

cada antibiótico según GesEPOC están resumidos en las tablas 3 y 4.

Tratamiento no farmacológico

Oxigenoterapia

La oxigenoterapia constituye otro de los pilares del tratamiento. Uno de los principales efectos perjudiciales de la agudización es la hipoxemia, con repercusiones sistémicas bien conocidas. Su tratamiento es con la administración externa de oxígeno. Se debe administrar la cantidad necesaria para mantener una $SpO_2 > 88\%$. Tras la instauración de la oxigenoterapia es necesario comprobar el intercambio gaseoso y el equilibrio ácido-base mediante una gasometría arterial tras media hora de tratamiento, con objeto de detectar situaciones de hipercapnia y acidosis respiratoria⁽¹⁾. Las diversas formas y dosis de administración de oxigenoterapia en el paciente agudo salen fuera de los objetivos de este capítulo. Resumidamente, existen dos formas principales de administración: las gafas nasales o las mascarillas faciales. Las primeras son más cómodas y permiten administrar una dosis de oxígeno adecuada para la mayoría de los casos. Sin embargo, con las gafas no se controla la cantidad de oxígeno que se administra y tienen un límite en la cantidad de oxígeno que puede suministrar, lo que no ocurre con las mascarillas faciales.

Soporte ventilatorio

El análisis pormenorizado de la ventilación mecánica invasiva y no invasiva en el paciente agudo queda fuera de los objetivos del presente capítulo. Brevemente, la aplicación de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en el paciente con EPOC agudizada ha demostrado tener un impacto positivo en términos pronósticos, tanto en planta de hospitalización como en Unidades de Cuidados Intensivos^(32,33). Las indicaciones de VMNI según GesEPOC son presentar una acidosis respiratoria ($pH < 7,35$) con hipercapnia ($PaCO_2 > 45$ mmHg) a pesar de tratamiento óptimo. Entre sus contraindicaciones figuran la parada respiratoria, la inestabilidad cardiovascular, la somnolencia que impida la colaboración del paciente, el alto riesgo de aspiración, una cirugía facial o gastroesofágica reciente, anomalías nasofaríngeas y en quemados⁽²⁾.

Rehabilitación

La rehabilitación respiratoria (RR) ha demostrado numerosos beneficios clínicos en el paciente con EPOC estable. Recientemente estamos comenzando a obtener evidencia de sus eficacia y seguridad como tratamiento durante la agudización⁽³⁴⁾. Además, también se han descrito efectos positivos de los programas de rehabilitación después de la agudización para evitar reingresos y mejorar el estado de salud⁽³⁵⁾.

TABLA 5. Criterios de alta hospitalaria.**Criterios de alta hospitalaria, según GesEPOC⁽²⁾**

- La administración de broncodilatadores de acción corta no se precisa con una frecuencia inferior a las 4 horas
- El paciente es capaz de caminar por la habitación
- El paciente es capaz de comer y dormir sin frecuentes despertares debidos a la disnea
- Estabilidad clínica de 12-24 horas
- Estabilidad gasométrica durante 12-24 horas
- Correcto uso de la medicación por parte del paciente y/o del cuidador
- Garantía de la continuidad asistencial

Criterios de alta hospitalaria, según GOLD⁽¹⁾

- Capaz de usar broncodilatadores de acción prolongada, ya sea agonistas β_2 o anticolinérgicos con o sin corticosteroides inhalados
- La terapia con agonistas β_2 de acción corta inhalados se necesita con una frecuencia inferior a cada 4 horas
- El paciente, si previamente andaba, es capaz de caminar por la habitación
- El paciente es capaz de comer y dormir sin despertares frecuentes por disnea
- El paciente ha estado clínicamente estable durante 12-24 horas
- Los gases en sangre arterial se han mantenido estables durante 12-24 horas
- El paciente (o su cuidador principal) entiende perfectamente el uso correcto de los medicamentos
- Se ha establecido un sistema de seguimiento y atención a domicilio (por ejemplo, enfermera a domicilio, entrega de oxígeno, provisiones de comida)
- El paciente, la familia y el médico están seguros de que el paciente se puede cuidar con éxito en casa

ALTA HOSPITALARIA

Actualmente, no existe una regla consensuada para decidir el alta hospitalaria tras una agudización. Las distintas normativas por lo general aportan criterios para definir al paciente que podría continuar su tratamiento en el domicilio (Tabla 5). Una vez que se decide el alta hospitalaria, existen una serie de actuaciones que deben ser llevadas a cabo y que están resumidas en la tabla 6.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 347-365.
2. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50(Suppl 1): 1-16.
3. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
4. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009; 4: 245-51.
5. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014; 5: 212-27.

TABLA 6. Recomendaciones de tratamiento al alta hospitalaria, según GesEPOC⁽²⁾.

- Abstinencia tabáquica
 - Recomendación de ejercicio regular. Valorar RR tras hospitalización
 - Mantener y ajustar el tratamiento habitual:
 - Revisar la técnica inhalatoria del enfermo
 - Broncodilatadores de larga duración de base
 - Corticoides inhalados: indicados para pacientes con fenotipo agudizador o mixto
 - Inhibidores de fosfodiesterasa 4: indicados para fenotipo agudizador con bronquitis crónica
 - Oxigenoterapia: reajustar según necesidades
 - Antibióticos si se cumplen las indicaciones
 - Corticoides orales: 30-40 mg de prednisolona o equivalente durante 7-10 días
 - Ventilación mecánica no invasiva domiciliaria. Considerarla en pacientes con agudizaciones acidóticas recurrentes y/o en paciente que asocien hipoventilación por otras causas (síndrome de apnea-hipoapnea, obesidad-hipoventilación, etc.)
 - Control clínico en 2-4 semanas
 - Asegurar correcta cumplimentación
 - Planificación de cuidados de enfermería
 - Garantizar continuidad asistencial
6. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2355-65.

7. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 448-53.
8. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 1114-21.
9. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009; 4: 233-43.
10. Beghe B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2013; 41: 993-5.
11. Lopez-Campos JL, Calero C, Lopez-Ramirez C. Exacerbations or complications? Redefining the concepts in COPD. *Int J Clin Pract.* 2014; 68: 1048.
12. Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Alvarez CJ, Lopez-Campos JL, Forte A, Lopez-Quilez A, et al. Determinants of between-hospital variations in outcomes for patients admitted with COPD exacerbations: findings from a nationwide clinical audit (AUDIPOC) in Spain. *Int J Clin Pract.* 2015; 69: 938-47.
13. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 662-671.
14. Gao P, Zhang J, He X, Hao Y, Wang K, Gibson PG. Sputum inflammatory cell-based classification of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2013; 8: e57678.
15. Lopez-Campos JL, Agusti A. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a two-axes classification proposal. *Lancet Respir Med.* 2015.
16. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987; 106: 196-204.
17. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2011; 140: 1177-83.
18. Quintana JM, Esteban C, Unzurrunzaga A, Garcia-Gutierrez S, Gonzalez N, Barrio I, et al. Predictive score for mortality in patients with COPD exacerbations attending hospital emergency departments. *BMC Med.* 2014; 12: 66.
19. Roche N, Chavaillon JM, Maurer C, Zureik M, Piquet J. A clinical in-hospital prognostic score for acute exacerbations of COPD. *Respir Res.* 2014; 15: 99.
20. Hoshina T, Nanishi E, Kanno S, Nishio H, Kusuhara K, Hara T. The utility of biomarkers in differentiating bacterial from non-bacterial lower respiratory tract infection in hospitalized children: difference of the diagnostic performance between acute pneumonia and bronchitis. *J Infect Chemother.* 2014; 20: 616-20.
21. Lopez-Campos JL, et al. Implications of the inflammatory response for the identification of biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomark Med.* 2015 [En prensa].
22. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Komatsu Y, Hanaoka M, Honda T, Kubo K. Additive efficacy of short-acting bronchodilators on dynamic hyperinflation and exercise tolerance in stable COPD patients treated with long-acting bronchodilators. *Respir Med.* 2013; 107: 394-400.
23. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1736-44.
24. Chan CS, Brown IG, Kelly CA, Dent AG, Zimmerman PV. Bronchodilator responses to nebulised ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. *Br J Clin Pharmacol.* 1984; 17: 103-5.
25. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002: Cd003900.
26. Abroug F, Ouannes-Besbes L, Fkih-Hassen M, Ouannes I, Ayed S, Dachraoui F, et al. Prednisone in COPD exacerbation requiring ventilatory support: an open-label randomised evaluation. *Eur Respir J.* 2014; 43: 717-24.
27. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 12: CD006897.
28. Woods JA, Wheeler JS, Finch CK, Pinner NA. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9: 421-30.
29. Mirici A, Metal M, Akgun M. Comparison of the efficacy of nebulised budesonide with parenteral corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Investig.* 2003; 23: 55-62.
30. Schuetz P, Leuppi JD, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Prospective analysis of adrenal function in patients with acute exacerbations of COPD: the Reduction in the Use of Corticosteroids in Exacerbated COPD (REDUCE) trial. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173: 19-27.
31. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J.* 2012; 39: 1354-60.
32. Fernandez Guerra J, Lopez-Campos Bodineau JL, Perea-Milla Lopez E, Pons Pellicer J, Rivera Irigoien R, Moreno Arrastio LF. Non invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Med Clin (Barc).* 2003; 120: 281-6.
33. Lopez-Campos JL, Jara-Palomares L, Munoz X, Bustamante V, Barreiro E. Lights and shadows of non-invasive mechanical ventilation for chronic obstructive pulmonary

- disease (COPD) exacerbations. *Ann Thorac Med.* 2015; 10: 87-93.
34. He M, Yu S, Wang L, Lv H, Qiu Z. Efficiency and safety of pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 806-12.
35. Revitt O, Sewell L, Morgan MD, Steiner M, Singh S. Short outpatient pulmonary rehabilitation programme reduces readmission following a hospitalization for an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2013; 18: 1063-8.

Control clínico en la EPOC

B. Alcázar Navarrete, P.J. Romero Palacios, A. Arnedillo Muñoz,
J.L. López-Campos Bodineau

INTRODUCCIÓN

La EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) es una enfermedad de elevada prevalencia que afecta a más del 10% de la población adulta en España⁽¹⁾, siendo la responsable de un elevado número de fallecimientos en España y en el mundo (3ª causa de muerte a nivel mundial), así como una elevada morbilidad, además de las limitaciones de la vida diaria que produce a los pacientes^(2,3).

Clásicamente, la EPOC ha sido definida como una enfermedad lentamente progresiva, en la que el curso natural de la misma, expresado mediante la pérdida acelerada de la función pulmonar medida por el FEV₁ que se produce como consecuencia fundamentalmente de la exposición al humo del tabaco, es un proceso irreversible, sin posibilidad de mejoría a lo largo del tiempo.

Durante la última década hemos asistido a un desarrollo del conocimiento de la EPOC que ha cambiado algunos aspectos considerados previamente como claves de la enfermedad. Uno de ellos es el paso del "FEV₁ centrismo", por el que todo lo que se evaluaba en la EPOC era el valor de la función pulmonar, a concebir la enfermedad en su faceta multidimensional, por la que, aparte de la función pulmonar, hay otros dominios de la enfermedad, como síntomas, estado nutricional, exacerbaciones y tolerancia al ejercicio, sobre los que los médicos podemos influir para mejorar el estado de salud de nuestros pacientes. La muestra más evidente de este paso ha sido el desarrollo de escalas multidimensionales, como por ejemplo

el BODE o el BODEx^(4,5), que nos ayudan a categorizar mejor a los pacientes.

Junto al reconocimiento del componente multidimensional de la enfermedad, recientemente se ha desarrollado el concepto de fenotipo de la EPOC, definido como "un atributo o la combinación de varios característicos de la enfermedad que describen las diferencias entre individuos con EPOC en cuanto a resultados clínicamente relevantes como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o muerte"⁽⁶⁾. Esta propuesta supone un paso adelante en el camino hacia la medicina personalizada y la individualización del tratamiento, buscando la mayor eficacia con el menor número de efectos adversos y menor coste para los sistemas de salud.

Además de estos cambios, la visión de la enfermedad está empezando a cambiar entre la comunidad científica por hallazgos de estudios puestos en marcha en los últimos años, que nos han permitido comprobar que hay un porcentaje de pacientes cuya función pulmonar mejora a lo largo del tiempo⁽⁷⁾, que no presentan exacerbaciones a lo largo del tiempo, o en los que la calidad de vida y la sintomatología mejoran o se mantienen con un bajo impacto⁽⁸⁾, todos ellos objetivos principales del tratamiento de la EPOC. Estos datos son coronados finalmente por la reducción de las tasas de mortalidad por EPOC en Europa⁽⁹⁾, que también se observan en la población española. Estos datos, vistos de forma global, plantean la posibilidad de diferenciar aquellos pacientes en los que

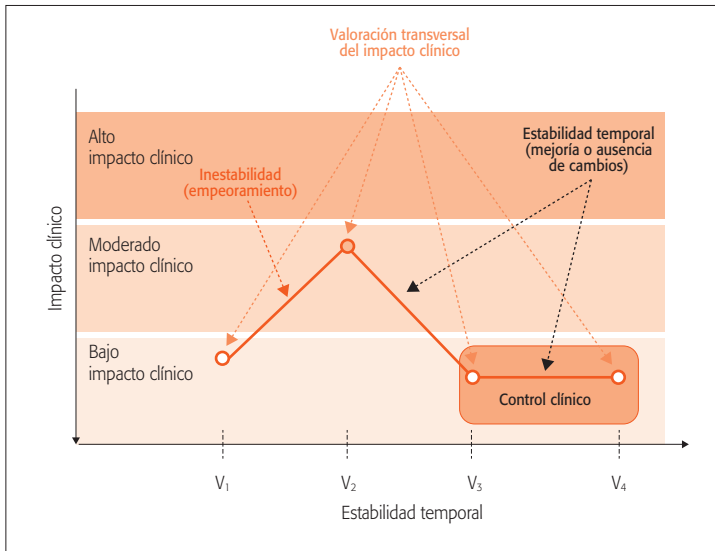


Figura 1. Representación del concepto de impacto clínico, estabilidad temporal y control clínico. Los círculos representan la medida transversal de la situación clínica en diversos momentos evolutivos (impacto clínico), el análisis de los cambios (grado de estabilidad clínica) y del control clínico, entendido este último como la situación deseable en la que se consigue mantener a lo largo del tiempo una condición de bajo impacto clínico, acorde a la gravedad de la enfermedad (tomado de referencia 20).

puede alcanzarse una situación de baja intensidad de la enfermedad mantenida en el tiempo.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC

Todas las guías del tratamiento de la EPOC, tanto nacionales como internacionales^(10,11), coinciden en enumerar dos grandes objetivos del tratamiento de la EPOC, tanto farmacológico como no farmacológico, que son:

- Reducción de síntomas: la reducción de los síntomas de los pacientes es uno de los objetivos fundamentales del tratamiento farmacológico de la EPOC. Esta reducción de síntomas va orientada a la mejoría de la tolerancia al ejercicio, la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud y la paliación de los síntomas en el día a día.
- Reducción del riesgo: la reducción del riesgo futuro va encaminada a disminuir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, a reducir la mortalidad asociada a la enfermedad y la prevención de la progresión de la misma.

Estos dos objetivos del tratamiento son los que idealmente pediríamos a un tratamiento para la EPOC y, por tanto, marcan la trayectoria que tenemos que buscar a la hora de indicar el tratamiento. Un paciente en el que se consiguiera alcanzar estos objetivos, al menos en su mayoría, podríamos definirlo como un paciente en el que se ha conseguido "controlar" su enfermedad.

¿CÓMO PODEMOS DEFINIR EL CONTROL EN LA EPOC?

Si nos fijamos en la definición del término control, la Real Academia de la Lengua Española lo define como "regulación, manual o automática, sobre un sistema"⁽¹²⁾. Llevando la definición a una enfermedad, sería alcanzar una situación de regulación sobre la enfermedad y tener la capacidad de alterar su evolución natural.

Para hablar de control de la EPOC podemos asemejarlo al concepto de control en otras enfermedades no respiratorias, como por ejemplo la diabetes mellitus. En este campo, el término control hace referencia a la situación en la que se consiguen restaurar, en la medida de lo posible, las alteraciones del metabolismo de la glucosa (hipo e hiperglucemia), disminuyendo los riesgos asociados a la enfermedad y las complicaciones a largo plazo derivadas de la misma⁽¹³⁾. En este contexto, hablar de control en la EPOC nos llevaría a contemplar una situación en la que las alteraciones que produce la enfermedad (síntomas) sean aliviadas, en la medida de lo posible, y las complicaciones y riesgos a largo plazo (exacerbaciones y mortalidad) fueran reducidas, manteniendo esta situación sin cambios en el tiempo. Es decir, en el estado óptimo estaríamos contemplando una situación de baja intensidad de los síntomas (bajo impacto), mantenido en el tiempo (estabilidad), y en ese momento podríamos hablar de controlar a un paciente (Fig. 1).

En otras enfermedades de la vía aérea, como el asma, el término "control" viene utilizándose desde hace años^(14,15) y se define por la ausencia de limitación en las actividades, ausencia de síntomas nocturnos, síntomas diurnos mínimos o falta de los mismos, mínima o ninguna necesidad de tratamiento de rescate, ausencia de exacerbaciones y función pulmonar normal. La valoración del grado de control en el asma se realiza de forma transversal y estática, sin considerar su evolución longitudinal. En el caso de la EPOC, este concepto de control completo de la enfermedad es muy difícil de alcanzar, entre otras cosas porque la normalización de la función pulmonar no es posible (por definición) y muchos pacientes permanecen sintomáticos o con limitaciones en sus actividades e incluso pueden presentar agudizaciones, a pesar de un tratamiento adecuado. Sin embargo, con frecuencia se puede alcanzar una situación clínica favorable acorde a la gravedad basal de la enfermedad, y además mantenerla así a lo largo del tiempo, por lo que sí sería posible acuñar el término control en la EPOC, aun reconociendo los aspectos diferenciales con su símil en el asma.

¿QUÉ PROPUESTAS SE HAN REALIZADO SOBRE EL CONCEPTO DE CONTROL EN LA EPOC?

En la concepción actual del manejo de la EPOC, la literatura que proponga sistemas de valoración del control de la EPOC son escasas, y pueden ser agrupadas bajo dos denominaciones:

- a) Panel de control: la propuesta de un panel de control elaborada por Agustí y cols.⁽¹⁶⁾ fue la primera en ser publicada y pretendía explicar cómo el clínico puede ir tomando decisiones a la hora de valorar a los pacientes. Al igual que un piloto conduce un avión de forma segura hasta su aeropuerto de destino utilizando un panel de mandos en el que se incluye la altitud, la velocidad, el consumo de combustible..., el clínico que valora a un paciente con EPOC debería atender a las señales que emite la enfermedad y que se clasificarían en índices de gravedad de la enfermedad (que incluirían las variables fisiológicas que habitualmente se valoran, como la función pulmonar, la PaO₂...), en índices de actividad de la enfermedad (en las que entrarían la caída de la función pulmonar, la presencia de exacerbaciones, biomarcadores de actividad...) y por último los índices que evalúan

el impacto de la enfermedad en el día a día de los pacientes (y que se reflejarían en las puntuaciones del cuestionario CAT, la disnea basal que presenta y la actividad física habitual).

- b) Control clínico: la propuesta de control clínico en la EPOC desarrollada por Soler y cols, se basa en el concepto de bajo impacto clínico de la enfermedad (mantener una situación en la que los síntomas sean los menores posibles de acuerdo con la gravedad del paciente) mantenida de forma estable en el tiempo (con pocos cambios en el estado de salud o con cambios a mejor, y sin episodios de exacerbaciones que desestabilicen al paciente). Por tanto, para poder establecer adecuadamente el buen control clínico de la enfermedad se deberán cumplir los siguientes criterios:
- Bajo impacto clínico, acorde a la gravedad basal de la enfermedad.
 - Estabilidad clínica temporal, definida por la ausencia de un empeoramiento clínico significativo y por la ausencia de exacerbaciones en los tres últimos meses.

PROPUESTA DE CONTROL CLÍNICO

Según la propuesta de Soler y cols, se define el control clínico de la EPOC como el mantenimiento a lo largo del tiempo de una situación de bajo impacto clínico adecuada a la gravedad de la propia enfermedad. Por tanto, para poder establecer adecuadamente el buen control clínico de la enfermedad se deberán cumplir los siguientes criterios: bajo impacto clínico, acorde a la gravedad basal de la enfermedad, y estabilidad clínica, definida por la ausencia de un empeoramiento clínico significativo y por la ausencia de exacerbaciones en los tres últimos meses. Este planteamiento puede ser expresado mediante las tablas 1 y 2 (referentes al impacto clínico acorde a la gravedad basal de la enfermedad) y la table 3 (definición del concepto de control).

Por lo anteriormente expuesto, esta nueva dimensión debería servir como ayuda al profesional sanitario para tomar decisiones terapéuticas (aumentar o disminuir el tratamiento), de tal forma que la clasificación fenotípica y de gravedad de GesEPOC nos serviría para orientar el tratamiento en la visita inicial y serviría para fijar el punto de partida, y después se debería modular el tratamiento según el grado de control clínico de la enfermedad. De la misma forma, este nuevo concepto

TABLA 1. Criterios necesarios para establecer el impacto clínico de la enfermedad en pacientes con gravedad leve-moderada (BODE/Ex ≤ 4 puntos). Se considera impacto clínico alto cuando se cumplen uno o más de los criterios establecidos.

| | Nivel de gravedad leve-moderado (BODE/Ex ≤ 4 puntos) | |
|---|---|---------------------------------|
| | Bajo impacto clínico | Alto impacto clínico |
| Evaluación clínica | | |
| Disnea (mMRC) | 0 – 1 | ≥ 2 |
| Medicación de rescate | ≤ 3 veces en la semana pasada | > 3 veces en la semana pasada |
| Actividad física (tiempo caminado al día) | ≥ 60 min | < 60 min |
| Color del esputo | Ausente o blanco | Oscuro |
| Cuestionarios de control clínico | | |
| COPD Assessment Test | ≤ 10 | > 10 |
| Clinical COPD Questionnaire | ≤ 1 | > 1 |

mMRC: escala modificada de disnea del Medical Research Council.

TABLA 2. Criterios necesarios para establecer el impacto clínico de la enfermedad en pacientes con gravedad leve-moderada (BODE/Ex ≥ 5 puntos). Se considera impacto clínico alto cuando se cumplen uno o más de los criterios establecidos.

| | Nivel de gravedad grave- muy grave (BODE/Ex ≥ 5 puntos) | |
|---|--|----------------------|
| | Bajo impacto clínico | Alto impacto clínico |
| Evaluación clínica | | |
| Disnea (mMRC) | 0 - 2 | ≥ 3 |
| Medicación de rescate | ≤ 2 veces al día | > 2 veces al día |
| Actividad física (tiempo caminado al día) | ≥ 30 min | < 30 min |
| Color del esputo | Ausente o blanco | Oscuro |
| Cuestionarios de control clínico | | |
| COPD Assessment Test | ≤ 20 | > 20 |
| Clinical COPD Questionnaire | ≤ 2 | > 2 |

mMRC: escala modificada de disnea del Medical Research Council.

también podría servir para plantear nuevas pruebas diagnósticas en búsqueda de los factores desestabilizantes y/o programar de forma más adecuada el seguimiento clínico del paciente.

UTILIDAD DEL CONCEPTO DE CONTROL EN LA EPOC

Los pacientes que cumplan con los criterios expuestos con anterioridad deberían ser clasificados como controlados, reservando el término "mal control" para el resto de casos. Idealmente, el grado de control

podría ser útil para el clínico para la toma de decisiones en el día a día, reflejando:

- Relación con la actividad biológica subyacente de la enfermedad, es decir, los pacientes controlados deberían tener menor actividad biológica. Este concepto, que es muy sugerente, plantea la necesidad de definir qué se debe entender como actividad de la enfermedad⁽¹⁸⁾.
- Asociación con diversos desenlaces clínicamente relevantes (a mayor control, mejores desenlaces) de uso habitual en la EPOC, como son las exacer-

TABLA 3. Criterios para establecer el grado de control clínico.

| | Control clínico | No control |
|--|-----------------------------|---------------------------------|
| Situación clínica actual | | |
| Impacto clínico (ajustado a nivel de gravedad) | Bajo y todos los siguientes | Alto o alguno de los siguientes |
| Cambios clínicos en los últimos 3 meses | | |
| Cambios en el <i>COPD Assessment Test</i> | < 4 | ≥ 4 |
| Cambios en el <i>Clinical COPD Questionnaire</i> | < 0.4 | ≥ 0.4 |
| Exacerbaciones en los 3 meses previos | No | Sí |

Control clínico: exige tener bajo impacto clínico y además tener escasos cambios clínicos, bien subjetivos o bien medidos por cuestionarios clínicos. El mal control se considerará siempre que aparezca impacto clínico alto o bien cuando existan cambios significativos de empeoramiento en paciente con impacto bajo.

baciones (a peor control, más posibilidad de sufrir una exacerbación en el tiempo) o la mortalidad a largo plazo.

- c) La capacidad de que el grado de control sea modificado por el tratamiento, de tal suerte que el objetivo terapéutico fuese buscar el control clínico, para cada nivel de gravedad basal. Sobre esta posibilidad, estamos asistiendo de forma reciente al desarrollo de conceptos de control o su inversa (deterioro clínico) como objetivos de ensayos clínicos, con resultados que mejoran la valoración de las intervenciones terapéuticas⁽¹⁹⁾.

Por tanto, esta nueva dimensión debería servir como ayuda al profesional sanitario para tomar decisiones terapéuticas (aumentar o disminuir tratamiento), de tal forma que la clasificación de gravedad de GesEPOC nos serviría para orientar el tratamiento en la visita inicial o a intervalos bastante espaciados en el tiempo (por ejemplo, cada 2 o 3 años), fijando el punto de partida, y después modular el tratamiento según el grado de control clínico de la enfermedad. De la misma forma, este nuevo concepto también podría servir para plantear nuevas pruebas diagnósticas en búsqueda de los factores desestabilizantes y/o programar de forma más adecuada el seguimiento clínico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Muñoz L, Duran-Tauleira E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64: 863-8.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095-128.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2197-223.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1005-12.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009; 103: 692-9.
- Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 598-604.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1128-38.
- De Torres JP, Marín JM, Martínez-González C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosío B, et al. COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort. Clinical application of the COPD assessment test: longitudinal data from the COPD History Assessment in Spain (CHAIN) cohort. *Chest*. 2014; 146: 111-22.
- López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994-2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 54-62.
- Grupo de trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (Gesepoc). *Arch Bronconeumol*. 2012; 48 (Supl 1): 2-58.

11. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 347-65.
12. Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. Disponible en: <http://dle.rae.es/?w=diccionario> [último acceso 23 de octubre de 2015].
13. Chatterjee S, Davies MJ. Current management of diabetes mellitus and future directions in care. *Postgrad Med J*. 2015; 91: 612-21.
14. GINA report, global strategy for asthma management and prevention. 2012. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/> [último acceso 3 de octubre de 2015].
15. Guía española para el manejo del asma (GEMA 4.0), 2015. Disponible en: <http://www.gemasma.com> [último acceso 3 de octubre de 2015].
16. Alvar A, MacNee W. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2013; 68: 687-90.
17. Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 1397-405.
18. Kostikas K, Bakakos P, Papiiris S, Stolz D, Celli BR. Systemic biomarkers in the evaluation and management of COPD patients: are we getting closer to clinical application? *Curr Drug Targets*. 2013; 14: 177-91.
19. Maleki-Yazdi MR, Singh D, Anzueto A, Tombs L, Naya I, Harris S, et al. Clinically important deterioration in patients with COPD using umeclidinium/vilanterol, tiotropium or placebo: pooled data. European Respiratory Society Congress (Amsterdam, Netherlands) September 26-30th, 2015. Disponible en: <http://www.ers-education.org/home/browse-all-content.aspx?idParent=145852> [último acceso 23 de octubre de 2015].

Déficit de alfa-1 antitripsina

F. Casas Maldonado

INTRODUCCIÓN

En la década de 1950, Carl Bertil Laurell observó la ausencia de la banda alfa en cinco sujetos. Investigaciones posteriores realizadas por Eriksson pusieron de manifiesto que tres de ellos padecían enfisema y otro tenía una historia familiar de enfisema pulmonar⁽¹⁾. La alfa-1 antitripsina (AAT) es una glucoproteína globular de tamaño medio (52 kDa), secretada predominantemente por el hígado y en cantidades adicionales por páncreas, células epiteliales pulmonares e intestinales, monocitos, macrófagos y otras células. La AAT es el inhibidor de proteasas más abundante en el suero humano (120-220 mg/dl) y tiene una vida media de 3-5 días. Además, impregna todos los tejidos y fluidos corporales en los que actúa como un potente antiinflamatorio natural de amplio espectro, modulando la mayoría de las reacciones inflamatorias que ocurren en el organismo humano. Su diana es la elastasa del neutrófilo, que es capaz de digerir la elastina, las membranas basales y otros componentes de la matriz extracelular, aunque también inhibe la tripsina y la mayoría de las serinproteasas de los neutrófilos. Aparte de su capacidad antiproteasa, en los últimos años se ha descubierto que la AAT posee capacidad antioxidante, propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, reparadoras de tejidos e inmunomoduladoras, neutralizando las defensinas alfa del neutrófilo, el leucotrieno B4 y la interleucina-8. Por otra parte, modula la adhesión de la elastasa del neutrófilo al receptor de membrana fosfatidilserina del neutrófilo, proceso inicial necesario para la apoptosis, y en este sentido la AAT podría desempeñar un papel importante en la

resolución de la inflamación⁽²⁾ y en la progresión del cáncer de pulmón⁽³⁾.

DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA Y RIESGO DE ENFERMEDAD

El déficit de AAT (DAAT) es una alteración genética que se incluye dentro de las serpinopatías (SERPINA1). El gen que codifica la AAT se expresa fundamentalmente en los hepatocitos (cromosoma 14, posición q31-32,3), está compuesto por tres exones no codificantes (1A, 1B y 1C) y cuatro exones (2 al 5) que codifican la información que da lugar a la proteína, y se transmite por herencia mendeliana simple de manera autosómica codominante. Este gen se caracteriza por un gran polimorfismo y mediante isoelectroenfoque se han identificado unas 120 variantes de las que 30 pueden tener importancia clínica. El conjunto de variantes es denominado sistema Pi (*protease inhibitor*). El alelo normal, presente en más del 85% de los individuos, se denomina M y los mutantes más frecuentes S y Z. Los alelos M, S y Z expresan respectivamente alrededor del 100%, 40% y 15% de AAT, respectivamente⁽⁴⁾.

Los alelos S y Z codifican proteínas anormales, que conducen a un mal plegamiento de la proteína que polimeriza y se acumula en el hepatocito, causando una disminución de las concentraciones plasmáticas de AAT. El DAAT en su forma homocigótica ZZ confiere una predisposición para desarrollar principalmente enfisema pulmonar, diversos tipos de hepatopatías (colostasis neonatal, hepatitis juvenil, cirrosis hepática y hepatocarcinoma) y con menor frecuencia paniculitis, vasculitis ANCA+ y posiblemente otras enfermedades⁽⁴⁻⁶⁾.

El riesgo de presentar enfermedades se asocia principalmente a individuos ZZ (96%) y el 4% restante a variantes deficientes raras y alelos nulos, los cuales no dan lugar a proteína. Los individuos con alelos nulos desarrollan enfisema pulmonar pero no hepatopatía, ya que no expresan AAT y no generan agregados de polímeros en el hígado⁽⁴⁾. Hasta un 60% de individuos ZZ puede desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), siendo el factor de riesgo más importante el grado de tabaquismo, pero existen factores genéticos y ambientales que contribuyen a la variabilidad fenotípica de la enfermedad⁽⁵⁾. En este sentido, algunos estudios apuntan sobre la importancia de la regulación de la expresión del gen de la AAT por elementos reguladores de la región promotora 5'UTR (*untranslated region*) y 3'UTR, el estrés oxidativo, la glutathion S-transferasa, el gen del inhibidor del activador plasminógeno SerpinE2 y el de la interleucina antiinflamatoria IL-10, como factores implicados en la variabilidad fenotípica de la enfermedad⁽⁷⁻¹²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

El DAAT es la enfermedad hereditaria más frecuente en población caucásica, donde la incidencia es de 1/2.500-5.000 individuos⁽¹³⁾. Las máximas prevalencias de genotipos ZZ (1:1.500-2.000) se encuentran en el sur de la Península Escandinava, Dinamarca y los Países Bálticos. En España, con frecuencias del alelo S de 104 y Z de 17 x 1.000, tendríamos un MZ por cada 39 individuos, 1 SZ cada 245, y un ZZ cada 3.344, lo que supone la existencia de alrededor de 12.000 sujetos ZZ, de unos 400.000 SZ y de algo más de 1 millón de MZ⁽¹⁴⁾.

CLÍNICA

El riesgo de presentar enfermedades en el DAAT se limita prácticamente a los fenotipos ZZ (96%). El 4% restante se debe a variantes deficientes raras y a los rarísimos fenotipos nulos⁽⁴⁾. Algunos individuos homocigotos ZZ inician su sintomatología con una alteración hepática en la primera infancia. La hepatopatía es de gravedad variable y se debe a la formación de polímeros proteicos que no pueden ser excretados por el hepatocito y se acumulan en su interior (90% en la mutación Z). Hasta el 70% de los recién nacidos ZZ pueden presentar alteración de las pruebas de función hepática pero solo un 10% desarrollan colostasis clínicamente evidente y el 2,5% cirrosis hepática antes de

los 18 años. En adultos, el riesgo de cirrosis hepática depende del sexo y de la edad y es más acusado en varones ZZ mayores de 50 años (20-40%). Un estudio recientemente publicado indica que los sujetos con DAAT PiZZ presentan un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, independientemente de su historia de infección por hepatitis B o C⁽¹⁵⁾. Otra forma clínica más infrecuente es la panculitis con nódulos subcutáneos eritematosos y dolorosos generalizados que pueden ulcerarse.

La clínica respiratoria no aparece hasta la edad adulta, como demuestra un estudio realizado en 103 adolescentes PiZZ, diagnosticados en un cribaje neonatal en el que no se encontraron diferencias en las pruebas de función pulmonar frente a un grupo control de la misma edad⁽¹⁶⁾.

Los sujetos con DAAT suelen presentar síntomas habituales de EPOC pero de inicio más precoz. Los síntomas respiratorios suelen aparecer a partir de los 35 años en fumadores y pasados los 45 años en no fumadores. Hasta un 60% de individuos ZZ puede desarrollar obstrucción crónica al flujo aéreo y el factor de riesgo más importante es el grado de tabaquismo. No obstante, no se dispone de datos suficientes sobre la proporción de individuos con DAAT que presentan enfermedad clínicamente relevante. La variabilidad depende fundamentalmente del consumo de tabaco, la presencia de hiperreactividad bronquial, las infecciones respiratorias de repetición y un índice de masa corporal menor de 20^(4,17). La variabilidad clínica y de la afectación de la función respiratoria también podrían ser explicadas por la existencia de polimorfismos genéticos (gen de la sintetasa del óxido nítrico endotelial y de la glutatión S-transferasa)^(10,18).

El declive del volumen espiratorio forzado (FEV₁) y la mortalidad están directamente influidos por la cantidad de tabaco consumido. La medida de la densidad pulmonar mediante tomografía computarizada (TC) también se ha utilizado como marcador pronóstico en pacientes con DAAT y su disminución se relaciona con un incremento significativo de la mortalidad a los 5 años^(19,20).

DIAGNÓSTICO

El DAAT es responsable del 1-2% de todos los casos de enfisema pero solo el 10% de los pacientes con DAAT grave están diagnosticados, debido al bajo índice de sospecha clínica⁽²¹⁾. De hecho, el diagnóstico

se alcanza después de visitar a varios médicos y el intervalo entre la aparición de los síntomas y la identificación de la enfermedad puede ser de ocho o más años⁽²²⁾. Por ello, es importante llamar la atención de todos los médicos acerca de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las principales sociedades científicas de neumología, como la *American Thoracic Society* (ATS), *European Respiratory Society* (ERS) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), que indican de forma categórica que se debe determinar el nivel sérico de la AAT a todos los pacientes con EPOC^(4,21,23). Se recomienda la determinación de la AAT por nefelometría, siendo considerados como normales valores séricos entre 20-53 mM (116-290 mg/dl)⁽¹³⁾. Un nivel sérico de AAT de 11 mM (57 mg/dl) representa un valor umbral protector por debajo del cual se incrementa el riesgo de que un individuo desarrolle enfisema⁽¹³⁾. No obstante, hay cierta confusión con esta cifra, ya que se han indicado valores de 50 mg/dl, lo cual probablemente se deba a diferencias en el método de determinación de la AAT entre laboratorios y/o error en la conversión a mg/dl. En aquellos pacientes con niveles séricos inferiores al intervalo de la normalidad (116 mg/dl) se recomienda la investigación del fenotipo. El análisis molecular del gen de la AAT es el método de referencia para identificar las variantes alélicas poco frecuentes y para el estudio de los casos en los que

TABLA 1. Candidatos para determinar niveles séricos de alfa-1 antitripsina (tomado de referencia 23).

| | |
|----|--|
| 1. | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| 2. | Adultos con bronquiectasias* |
| 3. | Asma del adulto parcialmente reversible* |
| 4. | Familiares consanguíneos de individuos con déficit conocido de alfa-1 antitripsina |
| 5. | Clínica de disnea y tos crónica en muchos miembros de una familia |
| 6. | Hepatopatía de causa desconocida |
| 7. | Disminución del pico de alfa-1 proteína en el proteínograma |
| 8. | Paniculitis o vasculitis multiorgánica de causa desconocida |

AAT: Alfa-1 antitripsina.

*La determinación de las concentraciones de AAT de forma habitual en pacientes con bronquiectasias o en pacientes asmáticos debe ser individualizada.

no existe concordancia entre los niveles séricos de AAT y el fenotipo^(4,21,23). Se han desarrollado nuevas técnicas de diagnóstico que facilitan el estudio en gota desecada de los alelos, permitiendo la realización de cribaje en grandes muestras de población⁽²⁴⁾. En la tabla 1 se especifican los candidatos para determinar niveles séricos de alfa-1 antitripsina y en la figura 1 se expone el algoritmo diagnóstico del DAAT⁽²³⁾.

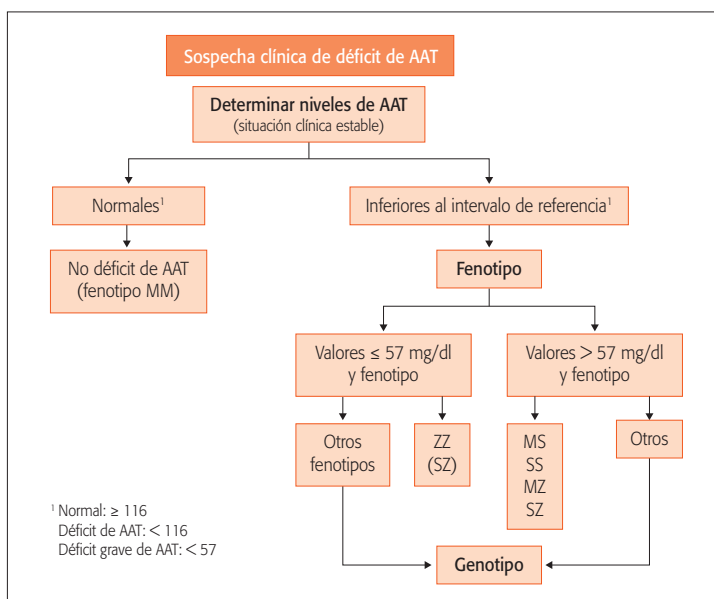


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en el déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) (modificada de referencia 23).

REGISTROS DE PACIENTES

Los registros nacionales e internacionales de pacientes fueron creados para promover su diagnóstico precoz y consensuar criterios de tratamiento del DAAT. En 1997 se constituyó el *AAT Deficiency International Registry* (AIR) como una iniciativa europea auspiciada por la ERS, pero con la pretensión de que tuviera un mayor alcance ya que, junto a países europeos (Reino Unido, Suecia, Dinamarca, Países Bajos, España, Italia, Suiza y Alemania), incluye a representantes de Nueva Zelanda, Australia, Sudáfrica, Argentina, Brasil y Canadá. Sin duda, iniciativas como los registros nacionales e internacionales son la única posibilidad de reclutar un número suficiente de pacientes para poder conocer mejor la historia natural de la enfermedad y servir de estímulo para realizar ensayos clínicos sobre la eficacia del tratamiento aumentativo con AAT.

El Registro Español del DAAT (REDAAT) es anterior al registro AIR, ya que se fundó en 1993⁽²⁵⁾, y los objetivos para su creación fueron: a) conocer las características y la frecuencia del DAAT en España; b) establecer normativas adaptadas a nuestro país sobre el tratamiento y el seguimiento de pacientes con DAAT; c) ofrecer información a los médicos que tratan a estos pacientes en toda España; d) incrementar el conocimiento y el interés por esta enfermedad y disminuir su infradiagnóstico; e) ofrecer soporte técnico para la determinación del fenotipo Pi y, si es necesario, del genotipo en los individuos con sospecha de DAAT.

En España, en base a la prevalencia del alelo Z demostrada, se estima que hay entre 5.000 y 12.000 individuos PiZZ. A fecha 30 de septiembre de 2015, el REDAAT cuenta con 623 sujetos. En el norte de España es donde hay más individuos registrados, siendo Cataluña la comunidad que más sujetos aporta⁽¹¹⁵⁾, seguida por Madrid⁽⁸⁴⁾, Galicia⁽⁷³⁾ y Andalucía⁽⁶³⁾. La mayoría de los neumólogos registran un solo individuo, por lo que la experiencia personal es limitada. El REDAAT facilita la coordinación entre los médicos con interés por esta enfermedad, el acceso a información actualizada y la participación en proyectos de investigación relacionados.

Desde el REDAAT se recomienda una actualización del registro de cada paciente con datos clínicos y espirometría simple cada 6 meses y cada año determinar los volúmenes pulmonares estáticos y la transferencia del CO. La gasometría arterial y la TC de tórax se realizarán cuando haya cambios clínicos que lo justifiquen.

El REDAAT está integrado dentro del área EPOC de SEPAR y mantiene relaciones institucionales con otros registros nacionales (Portugal, Brasil, Argentina) e internacionales (AIR), con el Instituto de Salud Carlos III (laboratorio del REDAAT) así como con la Asociación Española de Pacientes con DAAT, con Orphanet y con otras asociaciones de pacientes.

TRATAMIENTO

Los sujetos con DAAT asintomáticos no fumadores o exfumadores con función respiratoria normal no precisan tratamiento, aunque sí es necesario su seguimiento clínico. En el caso de que el sujeto sea fumador activo, habrá que informarle sobre los riesgos del tabaquismo, aconsejaremos su abandono y ofreceremos tratamiento multicomponente, conductual y farmacológico para dejar de fumar. Aquellos otros con EPOC deben tratarse con las medidas farmacológicas y no farmacológicas comunes a cualquier EPOC según las guías de práctica clínica. En cuando a la cirugía de reducción de volumen pulmonar, los estudios realizados no son concluyentes y por las características de su afectación pulmonar (enfisema de distribución homogénea) se considera que no son candidatos idóneos para ella.

En 1986 Wewers y cols iniciaron las primeras experiencias de tratamiento con AAT iv procedente de plasma de donantes⁽²⁶⁾ y en 1987, la *Food and Drug Administration* (FDA-USA) aprobó su uso de AAT para administración intravenosa (60 mg/kg/7 días) en el enfisema pulmonar por DAAT grave. En la actualidad éste es el régimen de administración recomendado en las normativas de tratamiento de la ATS/ERS en pacientes con DAAT⁽⁴⁾. No obstante, esta pauta semanal plantea varios inconvenientes, tales como un incremento del número de visitas hospitalarias, el absentismo laboral que de ellas se deriva y un mayor número de venopunciones. Estudios previos han evaluado la posibilidad de extender las pautas de administración de AAT a 14 o 21 días en base a su capacidad para alcanzar concentraciones mínimas séricas de AAT superiores a 50 mg/dl. El REDAAT recomendó la pauta de 180 mg/kg durante 21 días ya que consigue mantener los niveles de AAT superiores a 50 mg/dl y es más cómoda para el paciente⁽²¹⁾. Las pautas de 50 mg/kg/7 días y 120 mg/kg/14 días han demostrado mantener las concentraciones mínimas por encima de 50 mg/dl en más del 90% de los pacientes. En ausencia

TABLA 2. Criterios para tratamiento con AAT iv* (modificado de referencia 23).

1. Mayores de 18 años.
2. DAAT grave[†] demostrado por concentraciones séricas $\leq 11 \mu\text{M}$ (57 mg/dl).
3. No fumadores o exfumadores al menos durante los últimos 6 meses.
4. Enfisema pulmonar demostrado por pruebas de función pulmonar y/o TCAR de tórax.
5. EPOC con $\text{FEV}_1 < 80\%$ del predicho[‡], que reciben tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo.
6. Que no presenten un déficit de inmunoglobulina A.
7. Que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día.

* Se deben cumplir todos los criterios.

AAT: alfa-1 antitripsina; iv: intravenosa; DAAT: déficit de alfa-1 antitripsina; μM : microMoles; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV_1 : volumen espiratorio forzado espirado en el primer segundo.

[†] Fenotipo PIZZ, variantes deficitarias raras y algunos SZ con valores de AAT $\leq 11 \mu\text{M}$ (57 mg/dl).

[‡] El tratamiento con AAT iv no debe ser suspendido en un paciente ya tratado si su función pulmonar se deteriora y/o su FEV_1 cae por debajo del 25%.

de estudios concluyentes la elección de la pauta se hará de forma individualizada teniendo en cuenta la eficacia bioquímica, las expectativas y disponibilidad de los pacientes y los recursos del centro hospitalario⁽²⁷⁾. El tratamiento con AAT iv es muy seguro y no se ha encontrado ningún caso de transmisión de hepatitis, VIH o enfermedad mediada por priones⁽²⁸⁾.

El REDAAT considera que el tratamiento de los individuos con EPOC asociado a DAAT grave debe incluir el tratamiento farmacológico y no farmacológico recomendado en las guías de práctica clínica de la EPOC. Existe suficiente evidencia científica para recomendar el tratamiento con AAT iv a los individuos con EPOC asociado a DAAT grave, no fumadores o exfumadores, cuyo FEV_1 sea inferior al 80% del predicho y presenten pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema a pesar de recibir un tratamiento óptimo de la EPOC. El objetivo del tratamiento con AAT iv es preservar la función pulmonar, detener la progresión del enfisema, reducir la tasa de exacerbaciones y la mortalidad. Su eficacia se define en base a criterios bioquímicos y clínicos, y ha sido demostrada en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo,

TABLA 3. Procedimiento a seguir de forma previa al inicio del tratamiento con AAT iv (tomado de referencia 23).

- Consentimiento informado[†]
- Pruebas complementarias:
 - Determinación de inmunoglobulinas séricas
 - Análítica hepática completa
 - Investigar virus de hepatitis-B y virus de la inmunodeficiencia humana
 - Pruebas de función pulmonar: espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión del monóxido de carbono
 - Gasometría arterial: si la saturación periférica de oxígeno es inferior al 92%
 - TCAR de tórax
- Vacunación frente a virus de hepatitis-B

AAT: alfa-1 antitripsina; iv: intravenosa; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

[†] Disponibles en la web del Registro Español del Déficit de Alfa-1 Antitripsina (<http://www.redaat.es/presentacion.php>) y en el Portal de Salud de la Consejería de la Junta de Andalucía en su área de Consentimientos Informados de Neumología (http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_11_procedimiento_consentimiento_informado/neumologia?perfil=org).

con el análisis de la caída de la densidad pulmonar como parámetro principal de medida^(29,30). Además, la terapia con infusión iv periódica de AAT es el único tratamiento específico que existe para frenar la progresión del enfisema asociado al DAAT, una enfermedad respiratoria minoritaria huérfana.

En la tabla 2 se especifican los requisitos que el REDAAT considera necesarios para aplicar el tratamiento con AAT iv y en la tabla 3 se pormenoriza el procedimiento a seguir antes de iniciar el tratamiento. El REDAAT considera que son necesarios nuevos estudios para conocer mejor los mecanismos que conducen al desarrollo de EPOC en sujetos con DAAT y para determinar, con una evidencia más firme, cuál es el nivel de AAT capaz de proteger al pulmón de la acción elastolítica de la elastasa, en situación de estabilidad y en caso de agudización, así como la dosis necesaria de AAT para alcanzar estos niveles protectores. Asimismo, sería necesario conseguir medios más efectivos de producción y administración de la AAT, que sean más coste-efectivos.

El déficit grave se define por concentraciones séricas de AAT $\leq 60 \text{ mg/dl}$ ($11 \mu\text{M}$), determinadas por nefelometría. Generalmente se asocia con fenotipos PIZZ, y combinaciones de alelos "raros" y "nulos" entre sí o con Z y S. No se considera déficit grave al asociado

a los fenotipos MZ, ni a la mayoría de los SZ, con excepción de aquellos que presenten concentraciones de AAT ≤ 60 mg/dl. El tratamiento con AAT iv solamente está indicado en pacientes con EPOC asociado a DAAT grave, no fumadores o exfumadores, cuyo FEV₁ sea inferior al 80% del predicho y presenten pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema a pesar de recibir un tratamiento óptimo de la EPOC.

Debido a que los hemoderivados pueden contener trazas de IgA y que los pacientes con déficit de IgA pueden tener anticuerpos circulantes anti-IgA, es obligatorio descartar un déficit de IgA antes de iniciar el tratamiento. En la tabla 2 se recogen los criterios para iniciar el tratamiento aumentativo con AAT, debiendo cumplirse todos ellos. En la actualidad disponemos en España de 2 preparados de AAT procedente de plasma humano para su administración intravenosa: Prolastina® y Trypsone® (Grifols).

BIBLIOGRAFÍA

- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Invest.* 1963; 15: 132-40.
- Brantly M. Alpha-1-antitrypsin: not just an antiprotease. Extending the half-life of a natural anti-inflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002; 27: 652-4.
- Topic A, Ljujic M, Nikolic A, Petrovic-Stanojevic N, Dupudja-Pantic V, Mitic-Miljkic M, Radojkovic D. Alpha-1-antitrypsin Phenotypes and Neutrophil Elastase Gene Promoter Polymorphisms in Lung Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2011; 17: 75-80.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Resp Clin Care Med.* 2003; 168: 818-900.
- DeMeo DL, Silverman EK. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax.* 2004; 59: 259-64.
- Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin: more than just deficiency. *Thorax.* 2004; 59: 363-4.
- Hafeez W, Ciliberto G, Perlmutter DH. Constitutive and modulated expression of the human alpha 1 antitrypsin gene. Different transcriptional initiation sites used in three different cell types. *J Clin Invest.* 1992; 89: 1214-22.
- Sittka A, Schmeck B. MicroRNAs in the lung. *Adv Exp Med Biol.* 2013; 774: 121-34.
- Escribano A, Amor M, Pastor S, Castillo S, Sanz F, Codoñer-Franch P, et al. Decreased glutathione and low catalase activity contribute to oxidative stress in children with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2015; 70: 82-3.
- Rodríguez F, de la Roza C, Jordi R, Schaper M, Vidal R, Miravittles M. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *Chest.* 2005; 127: 1537-43.
- DeMeo D, Mariani T, Lange C, Lake S, Litonjua A, Celedón J, et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: 502.
- Demeo DL, Campbell EJ, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, et al. IL10 polymorphisms are associated with airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008; 38: 114-20.
- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α -1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 246-259.
- Blanco I, Fernández-Bustillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. PI*S and PI*Z alpha 1-antitrypsin deficiency: estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain. *Med Clin (Barc).* 2004; 123: 761-5.
- Topic A, Alempijevic T, Milutinovic AS, Kovacevic N. Alpha-1-antitrypsin phenotypes in adult liver disease patients. *Upsala Journal of Medical Sciences.* 2009; 114: 228-34.
- Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M. Lung function in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1170-3.
- Silverman EK, Pierce JA, Province MA, Rao DC, Campbell EJ. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med.* 1989; 111: 982-91.
- Novoradovsky A, Brantly ML, Waclawiw MA, Chaudhary PP, Ihara H, Qi L, et al. Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 20: 441-7.
- Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003; 58: 1020-6.
- Dawkins P, Wood A, Nightingale P, Stockley R. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir Med.* 2009; 103: 1540-7.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jordi R, Miravittles M y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de de Alfa-1-Antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42: 645-59.
- Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest.* 2005; 128: 1989-94.
- Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con EPOC asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 185-92.
- Costa X, Jordi R, Rodríguez F, Miravittles M, Cotrina M, Gonzalez C, et al. Simple method for alpha-1-antitrypsin

- deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J.* 2000; 15: 1111-5.
25. Vidal R, Miravittles M, y Grupo de Estudio del Déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 1995; 31: 299-302.
 26. Wewers MD, Casolaro MA, Crystal RG. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 539-43.
 27. Soy D, De la Roza C, Lara B, Vila S, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax.* 2006; 61: 1059-64.
 28. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest.* 2003; 123: 1425-34.
 29. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: An integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res.* 2010; 11: 136-44.
 30. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al., on behalf of the RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 360-8.

Tabaquismo. Terapia farmacológica e intervención psicológica

M. García Rueda, J. Rojas Villegas, J.G. Soto Rojas, E. Casado Miranda

INTRODUCCIÓN

El tabaco que se cultiva ampliamente en diversas zonas del planeta es *Nicotiana tabacum* (una especie tetraploide de origen híbrido), planta herbácea de grandes hojas y flores vistosas organizadas en panículas muy ramificadas que producen frutos de tipo capsular.

Los diferentes tipos de tabaco se obtienen según la variedad de la especie que se emplee y según su transformación, más concretamente a cómo se realice el proceso de curado.

El tabaco, tanto por su principal principio activo (la nicotina) como por su forma de comercialización y consumo, es considerado una de las drogas con mayor capacidad de generar adicción, si se compara con el resto de sustancias psicoactivas, no solo por la facilidad de obtención y bajo coste, sino también por su rapidez de acción, ya que ejerce su efecto a nivel cerebral en menos de 8 segundos desde que el fumador realiza la inhalación.

Se han identificado más de 7.000 componentes distintos en el humo del tabaco, muchos de ellos farmacológicamente activos, tóxicos, con actividad mutágena y carcinógena.

El tabaquismo es una enfermedad, y como tal, definida por la Organización Mundial de la Salud en 1984 como enfermedad crónica, recidivante y de carácter adictivo⁽¹⁾ y constituye, además, la primera causa evitable de muerte en España.

La dependencia al tabaco es considerada como una enfermedad crónica adictiva en la Clasificación Mundial de la Salud, en la que se otorga a esta dro-

gadicción el código F-17 (Tabla 1)⁽²⁾, además queda recogido en el manual de diagnóstico clínico de los trastornos mentales (DSM-IV)⁽³⁾.

El tabaquismo pasivo se define como la exposición de las personas no fumadoras a los productos de la combustión del tabaco en lugares cerrados y es la tercera causa evitable de muerte en nuestro medio.

Prevalencia

Según la Encuesta Nacional de Salud (ENSE 2011-2012)⁽⁴⁾, realizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo, en la población española de mayores de 15 años, el número de fumadores diario desciende al 24%, siendo un 3% los fumadores ocasionales, un 19,6% los exfumadores y una mayoría (53,5%) nunca había fumado.

Comparando estos datos con los obtenidos en la misma encuesta en 1987 y 2006, en el que las cifras de fumadores se situaban en el 37,2% y 29,5%, respectivamente, se observa un descenso progresivo en el consumo en España, dato que ya se refleja en algunos índices de mortalidad, aunque aun son cifras superiores a las de otros muchos países europeos, que se encuentran más cerca de cumplir las recomendaciones de la OMS que instan, en un primer paso, a que el número de fumadores sea inferior al 20% de la población total.

Los patrones de consumo de tabaco varían considerablemente según sexo y edad. Por franjas etarias, la prevalencia entre 25 y 54 años no baja del 30%. El tabaquismo sigue siendo más frecuente en hombres que en mujeres (31,4% vs 22,8%), pero la tendencia

TABLA 1. Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), publicada por la Organización Mundial de la Salud (versión 2016).

| |
|--|
| Trastorno por consumo de nicotina |
| F17.2 Dependencia de nicotina [305.10] |
| Trastornos inducidos por nicotina |
| F17.3 Abstinencia de nicotina [292.0] |
| F17.9 Trastorno relacionado con nicotina no especificado [292.9] |
| Factores que influyen el estado de salud y contacto con los servicios de salud |
| Z72.0 Consumo de tabaco |
| Z58.7 Exposición a humo de tabaco (tabaquismo pasivo) |

de mortalidad por este hábito sigue caminos distintos en ambos sexos, mientras la mortalidad en hombres desciende progresivamente, en mujeres, continúa en ascenso⁽⁵⁾. A nivel social también se sigue apreciando cómo el tabaquismo incide más sobre poblaciones más desfavorecidas.

Por comunidades autónomas en nuestro país, el mayor número de fumadores lo presentan Valencia y Andalucía, superando en ambas el 30% en prevalencia. Así, en Andalucía, el tabaquismo es uno de los principales problemas de salud pública. La prevalencia de consumo de tabaco en la Comunidad, según la Encuesta Andaluza de Salud (EAS 2011-2012)⁽⁶⁾, es del 30,9% (36,8 hombres y 25,2 mujeres). El pico máximo de prevalencia se sitúa entre los 25 y 44 años (40,7%), seguido de la franja de edad 45-54 años (39,3%) y 16-24 años (30,8%). Por provincias, respecto a la encuesta previa de 2006 en Granada, que tenía la prevalencia más alta (33,8%), esta ha descendido hasta situarse en el 28,1%, algo parecido ha ocurrido en Córdoba, donde ha descendido hasta el 30,8%, presentando Jaén el descenso más espectacular (pasa del 32,1% al 24,7% actual). Sevilla muestra cifras similares (29,8%) y se producen preocupantes ascensos en Málaga (32%), Cádiz (32,4), Huelva (34,6%) y Almería (37%).

TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO

Dejar de fumar es percibido como un laberinto sin salida en el que el fumador que quiere dejar de serlo, se encuentra obligado a pasar, hasta que llega a

TABLA 2. Modelo transteórico (Prochaska JO, DiClemente CC⁽⁷⁾).

Fase precontemplativa, el fumador no tiene ningún interés por cambiar, no identifica ningún riesgo que le motive a adoptar algún cambio en su hábito.

Fase contemplativa, el fumador empieza a identificar los riesgos de su comportamiento y se da cuenta de los beneficios que podría alcanzar si cambiara.

Fase de preparación, la persona tiene la firme intención de adoptar un cambio en su comportamiento en un futuro inmediato, en esta etapa puede empezar a experimentar pequeños cambios.

Fase de acción, el fumador realiza un cambio en su conducta, esta fase se localiza desde las primeras 24 horas sin fumar hasta los seis meses sin fumar.

Fase de mantenimiento, el fumador ha realizado un cambio en su conducta, el periodo de esta fase comprende desde los seis meses sin fumar hasta los cinco años.

un punto en el que está lo suficientemente motivado para hacer un intento serio y abandonar su hábito. Actualmente el modelo transteórico de cambio (Prochaska y DiClemente⁽⁷⁾, Tabla 2) es el que se utiliza en el proceso de abordaje del tabaquismo para reconocer en qué estadio se encuentra un fumador que desea cesar el consumo de tabaco y adaptar el tipo de intervención en función de la fase de cambio en la que se encuentre cada individuo.

En España se introdujo una regulación parcial sobre tabaquismo el 1 de enero de 2006, que posteriormente fue modificada el 2 de enero de 2011, para añadir una política global libre de humos. Durante estos años hemos asistido a una reducción progresiva de la prevalencia pero, en el estudio de Pérez Ríos y cols.⁽⁸⁾, se aprecia una disminución de fumadores en fase de preparación para la acción (desde 2006 a 2011, 10,4% vs 5%), lo que nos debe hacer permanecer en alerta para implementar estrategias eficaces para el cambio de fase del fumador y en ellas la entrevista motivacional tiene un papel destacado.

La intervención mínima, el consejo para dejar de fumar que se realiza de forma seria, breve, clara, sencilla y personalizada, debe realizarse siempre que se tenga la oportunidad de tratar a un paciente fumador por cualquier motivo. Este tipo de intervención, produce un incremento significativo en el índice de abstinencia, consiguiendo en términos absolutos que el 2,5% de los fumadores dejen de serlo, lo que, siendo

un porcentaje escaso, no deja de tener gran importancia si tenemos en cuenta que aproximadamente el 60% de los fumadores tienen, al menos, un contacto anual con el sistema sanitario.

Respecto a otras intervenciones más avanzadas, se pueden realizar de forma individual o grupal, siguiendo ambas unos principios generales según estemos en un momento u otro de la fase de abandono.

Fase de preparación

En esta fase es importante generar en el grupo de tratamiento y en cada individuo la idea de que es posible dejar de fumar, y de que entre todos será más fácil conseguirlo.

Hay que ofrecer una información veraz sobre las consecuencias del tabaco para la salud, incluyendo información socio-sanitaria relevante, sobre los principios básicos de la adicción física a la nicotina y el componente comportamental del tabaquismo, así como relativa al síndrome de abstinencia. Se tratará de realizar una reestructuración cognitiva de los sujetos, prestando atención a las falsas creencias que existen.

Proponer la realización individual de una lista de motivos para dejar de fumar y que cada uno de los fumadores cumplimente una hoja de autorregistro sobre su consumo.

Es importante que cada individuo haga una reflexión sobre cuáles son los momentos en los que mayor posibilidad tiene de fumar y estabilidad y exprese las estrategias que puede utilizar para afrontarlos con éxito.

Fase de abandono

Completada la fase de preparación se pasa a la fase de abandono, en la que se acuerda una fecha para dejar de fumar (día D). En esta fase, además de prescribir el tratamiento farmacológico que se considere adecuado en cada caso, se debe efectuar un entrenamiento en técnicas de autocontrol de ansiedad, insistiendo en la identificación de los momentos en los que es más fácil fumar y las conductas alternativas que cada uno puede adoptar (entrenamiento en resolución de problemas). También resulta útil enseñar principios básicos de manejo de estrés, como control de la respiración y técnicas de relajación.

El tratamiento de la dependencia física y la tolerancia se puede realizar mediante la reducción progresiva del consumo, seleccionando situaciones en las que

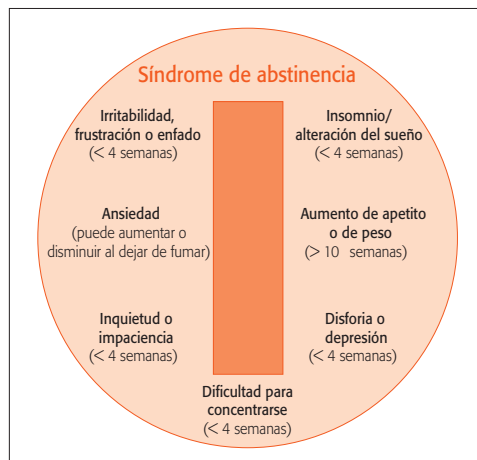


Figura 1. Principales componentes del síndrome de abstinencia nicotínica.

no se va a fumar, con dificultad progresiva, que son la oportunidad para ir aplicando y afianzando las estrategias antes mencionadas. En esta fase son también muy importantes los registros y autorregistros.

Fase de mantenimiento

En esta fase se hace imprescindible insistir en la necesidad de reconocer los factores o momentos que pueden favorecer las recaídas para poder enfrentarlos con éxito. Para ello se deben identificar las situaciones de riesgo y planear las conductas con las que se van a afrontar dichas situaciones, también es útil describir y conocer los síntomas típicos del síndrome de abstinencia, para saber reconocerlos y enfrentarlos adecuadamente, tratando de afianzar en cada momento las ideas positivas y la percepción de que el deseo de fumar se puede controlar. Es, asimismo, importante transmitir la idea de que una recaída es un accidente previsible y que en modo alguno supone un fracaso completo, sino un hecho que se puede superar.

Tratamiento farmacológico para dejar de fumar

En principio, el tratamiento farmacológico se usa para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia nicotínica (SAN) que aparecen en la persona fumadora cuando interrumpe su consumo de tabaco al dejar de fumar (Fig. 1). Como norma general, el tratamiento se suele mantener entre 8-12 semanas (periodo en

TABLA 3. Test de Fagerström modificado.

| Preguntas | Respuestas | Puntos |
|---|---|------------------|
| P.1 ¿Cuánto tiempo pasa entre que se levanta y se fuma su primer cigarrillo? | Hasta 5 minutos De 6 a 30 minutos De 31 a 60 minutos Más de 60 minutos | 3 2 1 0 |
| P.2 ¿Encuentra difícil no fumar en lugares donde está prohibido (hospital, cine, biblioteca)? | Sí No | 1 0 |
| P.3 ¿Qué cigarrillo le desagrada más dejar de fumar? | El primero de la mañana Cualquier otro | 1 0 |
| P.4 ¿Cuántos cigarrillos fuma al día? | Menos de 10 cigarrillos Entre 11 y 20 cigarrillos Entre 21 y 30 cigarrillos 31 o más cigarrillos | 0 1 2 3 |
| P.5 ¿Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día? | Sí No | 1 0 |
| P.6 ¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que guardar cama la mayor parte del día? | Sí No | 1 0 |
| Puntuación total | | |
| Resultados: | | |
| Puntuación menor o igual a 4 : BAJA dependencia de la nicotina. | | |
| Valores de 5 y 6: Implican dependencia MEDIA. | | |
| Puntuación igual o superior a 7 puntos: ALTA dependencia. | | |

el que son relevantes los síntomas del SAN, que en general tienen 4 semanas de duración) aunque es importante, en este contexto, individualizar la duración del mismo. Los distintos tratamientos farmacológicos se pueden combinar entre sí en determinados supuestos⁽⁹⁾.

Previamente a la instauración del tratamiento, está indicada la realización del test de Fagerström modificado, que nos indicará el grado de dependencia física que sufre el paciente y nos orientará sobre la indicación de un tratamiento u otro (Tabla 3).

1. Terapia sustitutiva con nicotina

La terapia sustitutiva con nicotina (TSN) consiste en la administración de nicotina a un fumador que desea dejar de serlo, por una vía distinta a la del consumo de cigarrillos, en cantidad suficiente como para disminuir los síntomas del Síndrome de Abstinencia Nicotínica, pero insuficiente como para causarle dependencia.

Existen varios tipos de TSN, dependiendo de la vía de administración de la nicotina: parches (vía transdérmica), goma de mascar o comprimidos para chupar (vía oral) y el inhalador (vía inhalatoria).

Chicles de nicotina. Se trata de una goma de mascar, que contiene entre 2 y 4 mg de nicotina unida a una resina de intercambio iónico, que permite que sea liberada lentamente a medida que el chicle es masticado. Es fundamental instruir al paciente sobre el uso correcto del chicle para conseguir resultados óptimos⁽¹⁰⁾.

Comprimidos de nicotina. Se trata de una forma de TSN en la que, al ser chupados, se libera la nicotina progresivamente y se absorbe a través de la mucosa orofaríngea⁽¹¹⁾.

Los comprimidos de 1 mg son bioequivalentes a los chicles de 2 mg, ya que el chicle solo libera 1,2 mg de nicotina y el resto queda en la resina. En ningún momento debe masticarse, sino dejar que se disuelva a modo de caramelo.

Parches transdérmicos de nicotina. Se trata de un dispositivo de administración transdérmica que libera nicotina de forma lenta y continua, alcanzando niveles estables de nicotemia en sangre. La liberación de la nicotina se realiza de manera progresiva, manteniendo niveles estables durante el tiempo de utilización⁽¹²⁾.

Existen parches de 24 horas y 16 horas de aplicación. Los parches de 24 horas se mantienen durante

todo el día y liberan dosis de 21, 14 y 7 mg de nicotina y los parches de 16 horas se colocan durante el día y se retiran por la noche y liberan dosis de 15, 10 y 5 mg de nicotina. Los parches de 16-24 horas han demostrado similar eficacia.

Inhalador bucal de nicotina. Libera 1 mg/pulsación y es, de todos los preparados nicotínicos disponibles en nuestro medio, el de mayor rapidez de acción, lo que lo constituye como ideal para ejercer acción de rescate⁽¹³⁾.

Indicaciones de la TSN

La TSN está indicada en fumadores que estén dispuestos a realizar un serio intento de abandono y en los que no existan contraindicaciones. La utilización de uno u otro tipo de presentación de TSN dependerá de numerosos factores que deben ser considerados conjuntamente por el clínico y el paciente. Sin embargo, la utilización de TSN en fumadores de alto riesgo debe ser valorada cuidadosamente. Entre ellos se encuentran los pacientes con enfermedad cardiovascular o hipertensión no controladas y en embarazo y lactancia.

Contraindicaciones de la TSN

Existen una serie de contraindicaciones para el empleo de la TSN, comunes a todas las formas de administración, que son aquellas situaciones en las que también se encuentra contraindicado el consumo de cigarrillos. Las principales contraindicaciones son: infarto de miocardio reciente (<4 semanas), arritmias cardíacas severas, angor inestable, hipertensión no controlada y úlcus gastroduodenal activo.

Terapias combinadas con TSN

La terapia combinada consiste en la combinación de dos sistemas de TSN, con diferente velocidad de liberación de nicotina. Uno de ellos liberará lentamente la sustancia, manteniendo unos niveles en sangre más o menos estables (parches), y el otro sistema será de liberación rápida (chicles, comprimidos o spray), lo que permitirá obtener picos de nicotemia elevados en los momentos de necesidad. El primero se empleará de forma pautada y el segundo será dosificado a demanda por el propio paciente según sus necesidades, sin sobrepasar nunca las dosis máximas.

Además del método clásico del "Día D", en el que se elige una fecha para dejar de fumar y se realiza la cesación brusca a partir de ese día, también se puede

utilizar la TSN para la reducción progresiva hasta el cese definitivo, el método RhD (Reduce hasta Dejarlo) o reducción del consumo de tabaco como paso previo a la cesación mediante el uso de chicles de nicotina⁽¹⁴⁾.

2. Bupropión

El bupropión es un fármaco antidepressivo, inhibidor de la recaptación neuronal de catecolaminas, que produce un aumento de la concentración de noradrenalina, dando lugar a una reducción de los síntomas de ansiedad e impaciencia, y un aumento de la concentración de dopamina, lo que activaría los sistemas de recompensa y reduciría la necesidad de nicotina.

Se absorbe en el tracto digestivo sin que la ingestión de alimentos interfiera en dicha absorción. La distribución del bupropión es amplia y el 84% se une a las proteínas plasmáticas. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria e incluso aparece en la leche materna, motivo por el que no debe ser administrado durante la lactancia y tampoco en el embarazo. Se metaboliza en el hígado y el estado de equilibrio se alcanza a los 5-8 días⁽¹⁵⁾.

Clásicamente, el tratamiento se inicia con 150 mg/día durante una semana y posteriormente se incrementa la dosis a 300 mg/día, aunque no es infrecuente usar en monodosis de 150 mg/24 h, que, pese a proporcionar una efectividad menor, minimiza la aparición de los efectos secundarios más frecuentes. Entre la toma de ambas dosis debe transcurrir un periodo de 8 horas y la segunda ha de tomarse antes de las 16 h. Esta recomendación está relacionada con la aparición de insomnio, uno de los efectos secundarios principales del fármaco. El tratamiento ha de mantenerse entre 7 y 9 semanas.

Las principales reacciones adversas respecto a la frecuencia de aparición son el insomnio, sequedad de boca, cefaleas, náuseas y reacciones dermatológicas. Sin embargo, El efecto adverso más preocupante son las convulsiones.

Las principales contraindicaciones para el empleo de bupropión y sus interacciones más significativas se encuentran descritas en la tabla 4.

Las interacciones medicamentosas que se pueden presentar cuando se emplea bupropión, se producen como consecuencia de su metabolismo. La formación del hidroxibupropión está catalizada principalmente por la isoenzima CYP2B6, mientras que la degradación de este metabolito parece estar mediada por la CYP2D6.

TABLA 4. Principales contraindicaciones e interacciones farmacológicas del bupropión.

| Contraindicaciones |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad al bupropión o a los excipientes de la formulación • Trastornos convulsivos actuales o pasados • Factores de riesgo que predispongan a las convulsiones y tratamiento concomitante con fármacos que disminuyan el umbral convulsivo • Historia de anorexia o bulimia nerviosa • Historia de trastorno bipolar • Cirrosis hepática grave • Embarazo y lactancia • Pacientes menores de 18 años |
| Principales interacciones farmacológicas |
| <ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos (desipramina, fluvoxamina) • Antipsicóticos (risperidona, tioridazina) • Antiarrítmicos (propafenona, flecainida) • Beta-bloqueantes (metoprolol) • Antiepilépticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) • Levodopa • Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) • Ritonavir |

Los fármacos que inducen, inhiben o actúan como sustratos de estas isoenzimas son los que potencialmente pueden provocar interacciones.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, el bupropión debe utilizarse con precaución y la dosis recomendada en estos casos es la de 150 mg una vez al día.

El tratamiento con bupropión se puede combinar con TSN, situación en la cual se deberá prestar especial atención a las cifras tensionales del paciente, pues el riesgo de cuadros hipertensivos está aumentado cuando se usan ambos tratamientos.

3. Vareniclina

Vareniclina fue aprobado en mayo de 2006 por la FDA (*Food and Drug Administration*). La eficacia de esta droga en la deshabituación tabáquica es el resultado de su actividad agonista parcial sobre el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$, donde su unión produce un efecto suficiente para aliviar el *craving* y demás síntomas del síndrome de abstinencia nicotínico (efecto agonista), a la vez que produce simultáneamente una reducción de los efectos gratificantes y de refuerzo de fumar, al impedir la unión de la nicotina a los receptores $\alpha 4\beta 2$ (efecto antagonista).

Vareniclina se elimina casi en su totalidad a través de la orina sin metabolización hepática, esto hace que, en principio, no tenga problemas de interacción con otros medicamentos.

Los efectos adversos más frecuentes son: náusea, cefalea, insomnio y sueños anormales. De todos ellos, el más frecuente es la náusea (28,6%), de intensidad leve y que no suele hacer que se abandone el tratamiento por este motivo (2,3% frente a 0,4% en el grupo placebo). Sus contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo y no se debe usar en embarazo y lactancia⁽¹⁶⁾.

Al igual que TSN, se puede usar en los métodos de cesación brusca ("Día D") y de reducción progresiva⁽¹⁷⁾.

4. Tratamiento farmacológico combinado

Como hemos indicado, un tratamiento de base (vareniclina, bupropión y parches de nicotina) puede combinarse con fármacos de rescate (inhalador bucal, chicles y comprimidos) si se precisa, en caso de deseo urgente de fumar (*craving*). No obstante, para fumadores con alta dependencia existen estudios recientes que, aunque requieren mayor grado de evidencia, indican que la combinación de dos fármacos puede aumentar las tasas de abstinencia, incluso en supuestos tan impensables hasta la fecha como vareniclina + TSN⁽¹⁸⁾ o bupropion + vareniclina⁽¹⁹⁾. La tabla 5 refleja los principales fármacos de uso en deshabituación tabáquica.

Influencia del abandono del tabaco sobre la enfermedad de base

El dejar de fumar, con o sin tratamiento farmacológico, puede alterar la respuesta a la medicación concomitante en exfumadores y dichos medicamentos pueden requerir ajuste de la dosis.

En general, el tabaco aumenta el metabolismo hepático y por ello disminuye el efecto de los fármacos. En estos casos se puede plantear un aumento de dosis, siempre que lo permita el margen terapéutico y la medicación siga siendo efectiva y segura. Algunos de estos medicamentos son: antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los receptores H₂, benzodiacepinas, diuréticos, insulina, etc.

Algo parecido ocurre con la patología de base del paciente, esto es especialmente importante en las enfermedades mentales, donde en el contexto de abandono del tabaco/síndrome de abstinencia, se

TABLA 5. Fármacos de primera línea en deshabituación tabáquica. Presentaciones.

| Fármaco | | Nombre comercial | Presentación/dosis | Efectos adversos | Contraindicaciones |
|---|-----------------|---|--|--|--|
| Terapia sustitutiva con nicotina | Parches | Nicotinell® (24 horas) Nicorette® (16 horas) Niquitin Clear® (24 horas) | 21 mg, 14 mg, 7 mg 15 mg, 10 mg, 5 mg 21 mg, 14 mg, 7 mg | <ul style="list-style-type: none"> • Locales: eritema, exantema, prurito • Generales: cefalea, molestias gastrointestinales, insomnio, palpitaciones, mareos | <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad a la nicotina o a alguno de los excipientes • Niños menores de 18 años. |
| | Chicles | Nicotinell® Nicorette® | 2 mg, 4 mg 2 mg, 4 mg | <ul style="list-style-type: none"> • Dolor articulación temporomandibular • Mal sabor de boca • Pirosis, meteorismo • Náuseas, hipo | |
| | Comprimidos | Nicotinell® Nicorette® Niquitin® | 1 mg, 2 mg 1 mg, 2 mg 1,5 mg, 4 mg | <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas, irritación bucal • Molestias gastrointestinales • Cefalea, mareos | |
| | Inhalador bucal | Nicorette Bucomist® | Nicorette Bucomist® | <ul style="list-style-type: none"> • Irritación bucal, faringe | |
| Bupropión | Comprimidos | Zyntabac® | 150 mg | <ul style="list-style-type: none"> • Insomnio • Sequedad bucal | <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad al bupropión • Antecedentes de episodios convulsivos • Factores de riesgo para convulsiones y uso de fármacos que disminuyan el umbral convulsivo • Anorexia, bulimia • Trastorno bipolar • Cirrosis hepática grave • Embarazo/lactancia • Menores de 18 años |
| Vareniclina | Comprimidos | Champix® | 0,5 mg, 1 mg | <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Cefalea • Insomnio, sueños anormales | <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes • Embarazo |

puede producir una exacerbación de su cuadro psiquiátrico, hecho que hay que conocer, vigilar y saber manejar^(11,12). Por eso la FDA estadounidense, en 2009, colocó el distintivo "black box" tanto a bupropión como a vareniclina, aunque estudios posteriores han demostrado su seguridad y eficacia al respecto^(20,21).

Tratamiento psicológico del tabaquismo

Fumar es una conducta que se explica por la dependencia fisiológica de la nicotina, siendo esta la responsable del gran poder adictivo del tabaco, por

factores sociales de disponibilidad, accesibilidad, publicidad y por factores psicológicos de reforzamientos y procesos cognitivos. La droga llega a provocar en el sujeto dos tipos de dependencia: física o farmacológica y psicológica o psicocomportamental.

1. Tratamiento multicomponente del tabaquismo

Los programas de tratamiento del tabaquismo se han hecho más complejos, multicomponentes, integrando diversas técnicas. El tratamiento es diferente

TABLA 6. Modelos de entrevista clínica informativo/motivacional.

| Modelo informativo | | Modelo motivacional |
|----------------------|---|---|
| Da consejos expertos | → | Estimula la motivación para pasar a la acción |
| Intenta persuadir | → | Favorece el posicionamiento ayudando a la reflexión |
| Repite los consejos | → | Resume los puntos de vista |
| Actúa con autoridad | → | Actúa colaborando para ayuda a decidir |
| Es rápido | → | Es de aplicación progresiva |

para cada fumador y depende fundamentalmente de la motivación que este tenga para abandonar definitivamente el consumo y la autoeficacia percibida para afrontar el cambio.

En todos nuestros pacientes nos será muy útil la entrevista motivacional. Esta es un instrumento concreto para ayudar a las personas a que reconozcan y se preocupen de un problema concreto, en este caso el tabaquismo. Ayuda a resolver la ambivalencia que existe en las conductas no saludables y prepara el terreno para el trabajo terapéutico posterior. Profundiza en los motivos por los que se mantiene un hábito y por los que habría que dejarlo.

En esta estrategia motivacional, el terapeuta no asume un rol autoritario ni de experto, a diferencia del modelo informativo de entrevista (Tabla 6). Se reconoce que la responsabilidad está en manos del individuo. Las estrategias que se utilizan son más de persuasión y apoyo que coercitivas o de discusión.

En todas las entrevistas se hará hincapié en los motivos para el cambio (que serán expuestos por el paciente, no por nosotros). El profesional hace solamente de catalizador del proceso, fundamentalmente escuchando, pero de forma activa, reflexiva, actuando como un espejo en el que el paciente se ve y va descubriendo el camino que desea tomar. Cuando aparezcan las resistencias, debemos evitar rebatirlas con argumentos e intentaremos que el propio paciente encuentre y de las respuestas a esos "peros". Son básicos los principios de empatía, crear discrepancia, evitar discusión, fomentar la autoeficacia. En el ámbito del tabaquismo existe suficiente evidencia de su utilidad como demuestran revisiones Cochrane y metaanálisis⁽²²⁻²⁴⁾ aunque posiblemente en manos de profesionales experimentados.

Aquellos fumadores que están dispuestos a realizar un serio intento para dejar de fumar pueden recibir

dos tipos de intervenciones: una conductual-cognitiva encaminada a combatir la dependencia psíquica y otra farmacológica, para aliviar la dependencia física a la nicotina.

En España, las primeras terapias para los fumadores comienzan a finales de los años 70, con los primeros tratamientos psicológicos aplicados a fumadores, se utilizan técnicas psicológicas conductuales (técnicas aversivas, reducción gradual de la ingesta de nicotina y alquitrán, exposición a indicios, extinción y control de estímulos) y técnicas cognitivas (entrenamiento en solución de problemas y reestructuración cognitiva). Con terapia psicológica se obtienen buenos resultados, tanto a corto como a largo plazo, actuando en la conducta o reestructurando el pensamiento de la persona fumadora.

1.1. Estrategias de autocontrol

Los fumadores han estado expuestos a multitud de estímulos o señales ambientales que se han asociado a la conducta de fumar, la presencia de estos estímulos disparan dicha conducta, podemos decir que la conducta está controlada por el ambiente. El análisis funcional de los estímulos antecedentes y consecuentes que controlan la conducta ofrece una explicación suficiente de la implantación y mantenimiento de patrones de comportamiento y posibilita el control de esta.

Desde la psicología del aprendizaje, si estas señales que gobiernan la conducta de fumar se debilitan o se extinguen, dejar de fumar sería más fácil, es decir, intentar reducir el número de señales asociadas con fumar antes de que el sujeto abandone el hábito, aplicar una restricción progresiva de las situaciones en las que esté permitido fumar (fumar a ciertas horas, fumar en ciertas situaciones, fumar solo en un lugar concreto y poco atractivo o fumar siguiendo una secuencia de

TABLA 7. Estrategias de afrontamiento.

| | |
|---------------------------------|---|
| Afrontamiento conductual | <ul style="list-style-type: none"> • Desactivación física o relajación • Ejercicio físico • Comportamientos alternativos más adecuados • Habilidades asertivas |
| Afrontamiento cognitivo | <ul style="list-style-type: none"> • Revisión mental de los beneficios de dejar de fumar y de las consecuencias negativas de seguir fumando • Ensayo mental de estrategias para situaciones de alto riesgo • Autoinstrucciones |

tiempo determinada) nos servirían para ayudar a la persona fumadora en el proceso de autorregulación y autocontrol.

A. El registro del consumo de cigarrillos

Es una técnica de elevada importancia para ofrecer datos concretos, no estimaciones acerca del consumo. Evalúa, por un lado, la conducta y, por otro, tiene valor terapéutico en sí por motivar el cambio.

B. Reducción gradual de la ingesta de nicotina y alquitrán

La técnica RGINA implica un proceso paulatino de reducción de nicotina y alquitrán mediante el cambio semanal de marca de cigarrillos. La técnica está indicada para fumadores que consumen como media entre 15 y 20 cigarrillos/día. Para facilitar los cambios se ofrecen cuadros con las marcas que se comercializan en nuestro país, donde están agrupadas por concentraciones de nicotina en mg. Se le proporciona al fumador una plantilla de registro y se le dan instrucciones para que este cambio sea inmediato, debiendo quedar claro desde el primer momento que el objetivo final del tratamiento es alcanzar la abstinencia. Es una técnica muy utilizada en Atención Primaria y bien aceptada por los fumadores.

En la última década se han desarrollado otras técnicas de reducción progresiva distintas a la RGINA que se caracterizan por ser asistidas por medicación (TSN o vareniclina), lo que contribuye a minimizar el síndrome de abstinencia y favorecer, así, la reducción primero y la cesación definitiva después.

C. Técnicas de biofeedback

Es un procedimiento de autocontrol cuyo objetivo es proveer de información al sujeto fumador de los resultados que está obteniendo de una forma objetiva con la emisión de sus propios cambios de conducta

en el camino de dejar de fumar. El instrumento que se emplea es el cooxímetro, monitor de monóxido de carbono en el aire espirado.

1.2. Estrategias cognitivas

La conducta de fumar también puede dispararse por variables autogeneradas, cognitivas. Nos referimos a las creencias irracionales del paciente, que son bastante frecuentes y que es necesario identificar para luego reconvertirlas. No modificar estas cogniciones catastrofistas sobre el dejar de fumar va a provocar un incremento de la ansiedad difícilmente controlable con fármacos. Esta ansiedad puede aparecer incluso en los días previos a la fecha de abandono, recibiendo el nombre de ansiedad anticipatoria. El tratamiento psicológico debe orientarse al cambio cognitivo para promover, así, el cambio conductual.

El objetivo de estas estrategias cognitivas es dotar al sujeto de recursos para hacer frente a las situaciones problemáticas nuevas. Entre las más utilizadas para el tratamiento del tabaquismo son: reestructuración cognitiva⁽²⁵⁾, técnicas de solución de problemas⁽²⁶⁾ y terapias de habilidades de afrontamiento para manejar situaciones (Tabla 7).

A. Reestructuración cognitiva

Existen una serie de errores del fumador en la interpretación de la información, estos provocan la percepción que el fumador tiene sobre sus posibilidades y beneficios de dejar de fumar, son las distorsiones cognitivas que explican la percepción, actitudes y atribuciones con las que el sujeto afronta su problema, "Creo que nunca dejaré de fumar", "fumar me relaja" o "me gusta fumar". Se trataría de que los fumadores reconozcan la importancia de las cogniciones en el proceso de abandono de su hábito, maximice sus beneficios y contemple la posibilidad de buscar alternativas de solución, las ponga en práctica y se premie por ello.

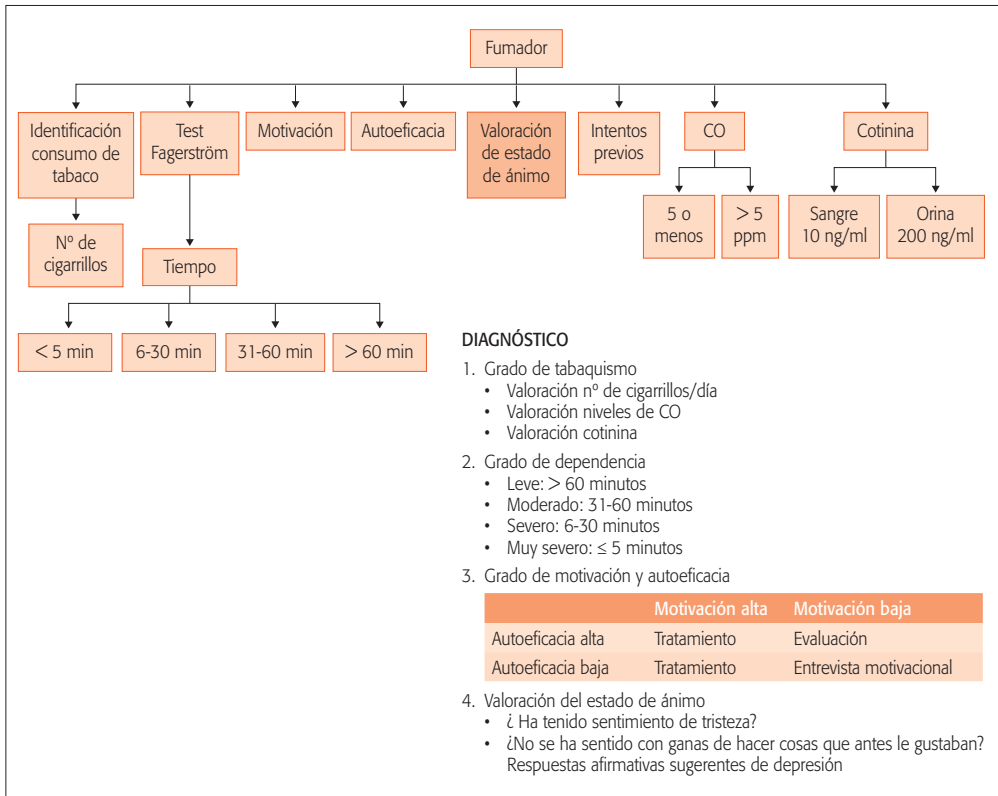


Figura 2. Algoritmo de actuación en tabaquismo en fumadores con EPOC previamente diagnosticada.

B. Solución de problemas

El objetivo que se pretende con la utilización de esta técnica es que el fumador reconozca los recursos que posee para abordar su deshabituación y aumentar su sentido de control ante circunstancias que son consideradas como complicadas. Debe aprender a definir sus problemas no en términos de situaciones imposibles, sino como resoluble y controlable, siendo capaz de solucionar sus problemas con sus propios esfuerzos. Este sería, básicamente, el concepto de autoeficacia de Bandura⁽²⁷⁾. La asunción fundamental de la que parte la terapia de solución de problemas es que los seres humanos se caracterizan por ser solucionadores de problemas, el procedimiento incluye identificar o descubrir medios efectivos de enfrentarse a la abstinencia física y/o psicológica, generando soluciones alternativas y la toma de decisión o elección conductual.

Los programas multicomponentes se pueden aplicar de forma individual o grupal y pueden ser perfecta-

mente combinados con el tratamiento farmacológico de los pacientes fumadores sin que exista evidencia de mayor eficacia de su aplicación de una u otra forma⁽²⁸⁾. Es necesario utilizar una sesión semanal y suele ser suficiente el empleo de entre cuatro a siete sesiones, dependiendo de si se utiliza o no tratamiento farmacológico⁽²⁹⁾.

Una forma de abordaje que integra actuación farmacológica e intervención psicológica como medio de lograr mayores garantías de éxito se presenta en la normativa SEPAR de tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁽³⁰⁾, cuyo algoritmo de diagnóstico en fumadores con EPOC previamente diagnosticada se muestra en la figura 2.

BIBLIOGRAFÍA

- Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz N, Curry S, et al. Treating Tobacco Use and Dependence:

- 2008 update. Clinical practice guideline, Rockville MD: US. Department of Health and Human Service. May 2008. Traducción al español: Jiménez Ruiz CA, Jaén CR, coordinadores de la traducción. Guía de tratamiento del tabaquismo. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, SEPAR; 2010.
2. Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10). Disponible en: <http://www.who.int/classifications/en>.
 3. Asociación de Psiquiatría Americana. Manual de Diagnóstico Clínico 4ª Revisión (DSM IV). Masson; 1994.
 4. La Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12 (ENSE 2011/12). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>.
 5. Banegas JR, Díez-Gañán L, Bañuelos-Marco B, González-Enríquez J, Villar-Álvarez F, Martín-Moreno JM, et al. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 97-102.
 6. Sanchez Cruz JJ, Garcia Fernandez L, Mayoral Cortes JM. Encuesta Andaluza de Salud 2011-2012. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csaud/galerias/documentos/c_3_c_1_vida_sana/EAS_2011_2012_Adultos.pdf
 7. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: Toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*. 1983; 51: 390-5.
 8. Perez-Rios M, Fernandez E, Schiaffino A, Nebot M, Lopez MJ. Changes in the prevalence of tobacco consumption and the profile of spanish smokers after a comprehensive smoke-free policy. *PLoS ONE* 2015; 10: e0128305.
 9. Barrueco Ferrero M, Hernández Mezquita M A, Torrecilla García M. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo, 4ª ed. Euromedice; 2009.
 10. Nicorette Chides medicamentosos de nicotina. Ficha técnica. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 26-06-2006.
 11. NiQuitin 1,5 mg comprimidos para chupar sabor menta. Ficha técnica. agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Junio, 2013.
 12. Nicotinell 14 mg/24 horas parche transdérmico. Ficha técnica. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 22-12-2006.
 13. Nicorette BucoMist. Ficha técnica. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Noviembre, 2012.
 14. Jiménez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, De Granda Orive JL, Florez Martín S, Mayayo Ulibarri M, Cristóbal Fernández M, et al. Nuevas formas de uso de la terapia sustitutiva con nicotina. Análisis de su eficacia y seguridad en el tratamiento del tabaquismo. *Prev Tab*. 2008; 10:102-14.
 15. Bupropión. Ficha técnica. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.
 16. Vareniclina. Ficha técnica. Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
 17. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313: 687-94.
 18. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, Van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312: 155-61.
 19. Rose JE, Behm FM. Combination varenicline/bupropion treatment in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry*. 2014; 171: 1199-205.
 20. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JPT, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: h1109-9.
 21. Tsoi DT-Y, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion for smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010; 196: 346-53.
 22. Hettema JE, Hendricks PS. Motivational interviewing for smoking cessation: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 2010; 78: 868-84.
 23. Heckman CJ, Egleston BL. Efficacy of Motivational Interviewing for Smoking Cessation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tob Control*. 2010; 19: 410-6.
 24. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 2; 3: CD006936.
 25. Mahoney MJ, Arnkoff D. Cognitive and self-control therapies. En: Garfield SL, Bergin AE, eds. *Handbook of psychotherapy and behavior change: an empirical analysis*. Nueva York: Wiley; 1978.
 26. D'Zurilla TJ, Goldfried MR. Problem solving and behavior modification. *J Abnorm Psychol*. 1971; 78: 107-26.
 27. Bandura A. *Social learning theory*. Englewood Cliffs, Prentice-Hall (Teoría del aprendizaje social). Madrid: Espasa-Calpe; 1982.
 28. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD001007
 29. Becoña Iglesias E. Programa para dejar de fumar. Editado por Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 2008.
 30. Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez, Lorz Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano-Reina S, et al. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 354-63.

Asma. Tratamiento basal. Asma grave no controlada

L.M. Entrenas Costa, M. Entrenas Castillo, S. Martín Bote, A.M. Palomares Muriana

ASMA. TRATAMIENTO BASAL

El tratamiento del asma debe iniciarse ante la mera sospecha clínica^(1,2), aunque lo deseable es llegar a un diagnóstico lo más cierto posible. Como indica la Guía Española para el Manejo del Asma⁽²⁾ (GEMA), una buena respuesta a la medicación instaurada es la confirmación del diagnóstico porque, en caso contrario, este debería replantearse.

A lo largo del capítulo revisaremos, en primer lugar, los distintos grupos terapéuticos, cómo iniciar tratamiento y su ajuste según el grado de control, para al final abordar el tratamiento del asma grave no controlada.

Arsenal terapéutico

La medicación se clasifica, según su papel, en fármacos controladores, antiinflamatorios o de mantenimiento, es decir, los que tomados a diario reducen la inflamación y fármacos de rescate, broncodilatadores o de alivio, tomados solo cuando se necesiten por síntomas.

1. Medicación controladora

1.1. Glucocorticoides inhalados (GCI)

Constituyen el antiinflamatorio de elección en cualquiera de los niveles de tratamiento para controlar los síntomas y disminuir las exacerbaciones porque inhiben la transcripción genética de numerosos mediadores de la inflamación al fijarse en el receptor glucocorticoideo del citoplasma de las células diana⁽³⁾.

En la tabla 1, se resumen los principios activos comercializados en nuestro país, así como su nivel de dosis (leve, moderada o alta) para cada uno de ellos. Su potencia y biodisponibilidad suelen variar con cada preparado y dependen de diferentes factores, como el dispositivo inhalador empleado. Debe tenerse siempre presente que su curva dosis-respuesta tiende a aplanarse a medida que se sube la dosis, por lo que la mayoría de los efectos terapéuticos se logra a dosis relativamente bajas (equivalentes a 400 µg/día de budesónida)⁽⁴⁾. Aumentar la dosis no suele asociarse con mayor beneficio terapéutico y sí con mayores efectos secundarios, aunque hay importantes variaciones individuales⁽⁵⁾ (posiblemente también por la mala adherencia) por lo que en algunos individuos pueden ser necesarias dosis mayores, especialmente en fumadores. No obstante, en adultos, si no consiguen el control, suele ser preferible añadir un segundo fármaco controlador que incrementar la dosis.

Efectos secundarios más significativos: candidiasis oro-faríngea y disfonía que se reducen significativamente si se utiliza cámara espaciadora y enjuagues orofaríngeos, siendo menor la incidencia en el caso de utilizar dispositivos de polvo seco. Los efectos sistémicos son escasos⁽³⁾.

1.2. Agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada (LABA)

Estimulan el receptor beta-2, provocando relajación del músculo liso de la vía aérea, mejoran el

TABLA 1. Dosis equipotentes de glucocorticoides inhalados en el adulto.

| | Dosis baja | Dosis media | Dosis alta |
|-----------------|------------|-------------|------------|
| Beclometasona | 200-500 | > 500-1000 | > 1000 |
| Budesónida | 200-400 | > 400-800 | > 800 |
| Fluticasona (P) | 100-250 | 251-500 | > 500 |
| Fluticasona (F) | – | 92 | 184 |

P: propionato. F: Furoato. Basada en las referencias 1 y 2.

aclaramiento mucociliar, disminuyen la permeabilidad vascular y modulan la liberación de mediadores por parte de los basófilos. Su efecto permanece, al menos, durante 12 horas. Son más eficaces usados en combinación con los GCI^(1,2) y no deben emplearse nunca como monoterapia. Cuando se añaden, mejoran los síntomas diurnos y nocturnos, así como la función pulmonar y descienden las necesidades de medicación de rescate y las exacerbaciones⁽⁶⁾.

Principios activos: salmeterol, formoterol y vilanterol. El primero tiene un inicio de acción lento, detectándose efecto broncodilatador significativo a los 10-20 minutos de su administración. *In vitro*, formoterol presenta mayor rapidez de inicio que vilanterol, aunque ambos lo hacen a los pocos minutos de su administración, adquiriendo el efecto máximo entre 30 y 60 minutos después. El vilanterol entra dentro de una nueva categoría de fármacos de acción ultra-larga ya que permite que se administre solo cada 24 horas.

Efectos secundarios: aumento de la frecuencia cardiaca, palpitaciones, temblor, nerviosismo, prolongación del intervalo QT, arritmias, broncoconstricción paradójica.

1.3. Asociaciones de GCI-LABA

La combinación a dosis fija en un único dispositivo inhalatorio de un GCI y un LABA es tan efectiva como dar cada uno por separado⁽⁷⁾. Además, podría incrementar el cumplimiento. En el momento actual, se dispone de fluticasona (propionato)-salmeterol (disponible en cartucho presurizado –MDI– y polvo seco –DPI–), budesónida-formoterol (disponible en DPI), beclometasona ultrafina-formoterol (disponible en MDI y DPI), fluticasona (furoato)-vilanterol (disponible en DPI) y fluticasona (propionato)-formoterol (disponible en MDI). Todas ellas en diferentes dosificaciones.

Si la combinación contiene formoterol, independientemente del GCI que lleve (aunque se recomienda

que sea a dosis baja), puede utilizarse como rescate, según indica la nueva edición de la GEMA⁽²⁾, ya que al inicio rápido de la acción broncodilatadora de formoterol, se añaden los efectos no genómicos de los GCI⁽⁶⁾, entre los que se encuentra la broncodilatación.

1.4. Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT)

Bloquean el receptor de los cisteinil-leucotrienos inhibiendo su acción y logrando efecto broncodilatador y antiinflamatorio. Disponemos de dos principios activos: montelukast y zafirlukast, administrados ambos por vía oral.

Se encuentran posicionados en todos los escalones de tratamiento⁽²⁾. Su indicación es como uso alternativo en pacientes que presentan efectos secundarios significativos, o no desean tomar glucocorticoides inhalados o tiene una técnica inhalatoria muy deficiente. En el tratamiento a largo plazo son inferiores a los glucocorticoides inhalados.

1.5. Glucocorticoides sistémicos (GCS)

Su mecanismo de acción es similar al de los GCI, aunque por vía sistémica pueden alcanzar un número mayor de dianas terapéuticas. Su papel como medicación de control, administrados por vía oral a diario, debe quedar restringido por los importantes efectos secundarios y una vez agotadas otras posibilidades de medicación.

Existen estudios, aunque con un bajo nivel de evidencia, sobre el uso de triamcinolona por vía intramuscular en forma de preparados de depósito, mostrando que, en comparación con la vía oral, proporciona mayor reducción de las exacerbaciones, mejora de la función pulmonar y menos efectos secundarios. Aunque esta opción figura ya en la GEMA², posiblemente haya que esperar futuras publicaciones que ubiquen mejor esta opción terapéutica.

1.6. Teofilinas

Solo están recomendados los preparados de liberación sostenida, que tienen efecto broncodilatador menor que los agonistas beta-2 de acción prolongada, y siempre como una de las opciones a añadir en los escalones 5 y 6⁽²⁾.

1.7. Omalizumab

El bloqueo de la IgE libre mediante un anticuerpo monoclonal ha demostrado que reduce las exacerbaciones, los síntomas y la necesidad de GCS. Está indicado como tratamiento adicional en pacientes mayores de 6 años, con un asma grave no controlada de etiología alérgica, que presentan una sensibilización a alérgenos perennes, tienen exacerbaciones frecuentes y función pulmonar reducida, a pesar de recibir un tratamiento de mantenimiento ajustado a su nivel de gravedad⁽⁹⁾.

Los efectos secundarios de este tratamiento son, en general, infrecuentes y principalmente locales, aunque se recomienda su administración bajo control médico especializado.

1.8. Anticolinérgicos (tiotropio)

En pacientes no controlados con la combinación GCH-LABA que presenten obstrucción en la espirometría (FEV_1/FVC posbroncodilatador $\leq 70\%$), la adición de tiotropio como tratamiento de mantenimiento mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones⁽¹⁰⁾. GINA 2015 da un paso más al indicar que debe emplearse con dispositivo Respimat® en pacientes mayores de 18 años y con historia de exacerbación⁽¹⁾. Esta indicación de uso en asma por ahora solo la posee tiotropio.

1.9. Macrólidos

Existe un estudio que ha demostrado una reducción en las exacerbaciones del asma grave no controlada cuando se añade azitromicina en régimen de administración prolongado¹¹, aunque son precisos más datos para definir correctamente sus indicaciones.

1.10. Inmunomoduladores

No hay estudios suficientes como para recomendar tratamientos con intención de disminuir la dosis de GCS (ciclosporina, metotrexato, sales de oro, colchicina, cloroquina, dapsona, ...) porque el escaso beneficio se logra a cambio de importantes efectos secundarios¹².

1.11. Termoplastia

Consiste en reducir la fibra muscular lisa bronquial mediante el calor generado por la aplicación de radiofrecuencia endobronquial. En pacientes con asma moderada y grave, consigue una mejoría significativa y mantenida en el tiempo de la calidad de vida, del control de la enfermedad y una reducción de las exacerbaciones, aunque aún está por definir el candidato ideal que se beneficie de esta técnica que debe ser efectuada por endoscopistas entrenados y en centros con experiencia en el manejo del asma grave no controlada.

2. Medicación de rescate

2.1. Agonistas beta-2 de acción rápida

Ejercen su acción broncodilatadora relajando el músculo liso de la vía aérea al estimular el receptor beta-2, aumentando así el tono simpático.

Principios activos: salbutamol y terbutalina. La vía de administración de elección es la inhalada ya que por ella tienen efecto comparable a la oral y provocan significativamente menos efectos secundarios.

Están indicados para revertir la broncoconstricción episódica, para disminuir las exacerbaciones y, administrados 10-15 minutos antes del esfuerzo, para la prevención de síntomas desencadenados por el ejercicio. Deben prescribirse a demanda y nunca a dosis pautada. Un aumento de sus necesidades puede indicar inicio de pérdida del control de la enfermedad. Su uso continuo puede provocar tolerancia al efecto broncodilatador, incluso en presencia de un tratamiento con GCI. Los efectos secundarios que presentan son similares a los descritos para los LABA.

2.2. Anticolinérgicos

Bloquean el efecto de la acetil-colina que liberan las terminaciones colinérgicas de la vía aérea induciendo broncodilatación al disminuir el tono vagal.

Preparados: bromuro de ipratropio, exclusivamente por vía inhalatoria.

Solo se recomiendan en los casos de intolerancia a los agonistas beta dos de acción rápida¹.

Efectos secundarios: en general, leves. Sequedad bucal y mal sabor como más significativos.

Tratamiento escalonado

Hay dos situaciones clínicas: tratamiento inicial o modificación de un tratamiento ya puesto.

TABLA 2. Clasificación del asma en función de la gravedad.

| | Intermitente | Persistente leve | Persistente moderada | Persistente grave |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--|
| Síntomas diurnos | No (< 2 veces/semana) | Más de 2 veces/semana | Síntomas a diario | Síntomas continuos (varias veces al día) |
| Medicación de rescate | No (< 2 veces/semana) | Más de 2 veces/semana, pero no diario | Todos los días | Varias veces al día |
| Síntomas nocturnos | No más de 2 veces al mes | Más de 2 veces al mes | Más de 1 vez a la semana | Frecuentes |
| Limitación actividad | Ninguna | Algo | Bastante | Mucha |
| Función pulmonar | > 80% | > 80% | > 60% - < 80% | < 60% |
| Agudizaciones | Ninguna | Una o ninguna al año | Dos o más al año | Dos o más al año |

El paciente debe ser clasificado en el escalón más grave del que al menos cumpla un ítem. Basada en las referencias 1 y 2.

TABLA 3. Escalón de inicio del tratamiento según el nivel de gravedad.

| Gravedad → | Intermitente | Persistente leve | Persistente moderada | Persistente grave |
|------------------------|--------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Escalón de inicio → | Escalón 1 | Escalón 2 | Escalón 3 o Escalón 4 | Escalón 5 o Escalón 6 |

Cada nivel de gravedad debe comenzar el tratamiento en su escalón terapéutico correspondiente. Basada en la referencia 2.

1. Tratamiento inicial

Para iniciar tratamiento, el primer paso es establecer el nivel de gravedad. Para ello, se emplea la tabla 2, clasificando al paciente en la situación más grave de la que cumpla, al menos, un ítem. En segundo lugar, cada escalón de gravedad lleva aparejado un escalón terapéutico (Tabla 3). Por último, solo hay que instaurar la medicación correspondiente a dicho escalón, como se indica en la tabla 4, eligiendo entre los fármacos de elección o entre las otras opciones terapéuticas que se indican.

2. Modificación de tratamiento

Si la variabilidad de la clínica es inherente al asma, el tratamiento debe sufrir variaciones en función del grado de control de la enfermedad. Para establecerlo, pueden emplearse diferentes herramientas, pero la principal es evaluarlo durante la visita médica, preguntado de forma sistemática por los síntomas de la enfermedad, comprobando la función pulmonar y su evolución en el tiempo (mediante el FEV₁), la presencia de exacerbaciones y visitas a urgencias. Igualmente, debe valorarse el impacto de la enfermedad sobre la vida y actividades diarias y la posible aparición de

efectos secundarios. Puede emplearse la tabla 5 para establecer el grado de control, situando al paciente en el peor escalón del que cumpla al menos un ítem.

Además, existen en la bibliografía diferentes herramientas para medir el grado de control del asma como el *Asthma Control Test*⁽¹³⁾ (<http://www.asthmacontrol.com>), *Asthma Control Questionnaire*⁽¹⁴⁾, (<http://www.qoltech.co.uk/Asthma1.htm>), *Asthma Therapy Assessment Questionnaire*⁽¹⁵⁾, (<http://www.ataqinstrument.com>) o *Asthma Control Scoring System*⁽¹⁶⁾. Miden diferentes aspectos de la enfermedad, incluyendo algunas veces la función pulmonar.

Si el paciente se encuentra en situación de control (Tabla 5), puede optarse por mantener la medicación que tenga, aunque lo recomendable es, en especial si la situación se mantiene estable en los últimos tres meses, intentar descender la medicación controladora hasta alcanzar la dosis mínima eficaz capaz de mantener el control. Si el asma está parcialmente controlada, puede valorarse incrementar el tratamiento, siempre considerando los factores que hacen referencia a las preferencias del paciente, seguridad y costo de la medicación. Por último, en situación de asma no controlada, debe incrementarse la medicación hasta intentar lograr

TABLA 4. Escalones de tratamiento.

| | | Escalón 1 | Escalón 2 | Escalón 3 | Escalón 4 | Escalón 5 | Escalón 6 |
|--|-------------|------------------------|----------------|--|---|---|--|
| Opciones medicación de control | De elección | | GCI dosis baja | GCI dosis bajas + LABA | GCI dosis medias + LABA | GCI dosis altas + LABA | GCI dosis altas + LABA + • Tiotropio • ARLT • Tefilina |
| | Alternativa | | ARLT | GCI dosis medias | | Añadir uno o varios si mal control: • Tiotropio • ALRT • Teofilina | Si persiste mal control considerar: • Termoplastia • Triamcinolona IM • Glucocorticoides VO |
| | | GCI dosis bajas + ARLT | | GCI dosis medias + ARLT | Si persiste mal control considerar tratamiento por fenotipos: • Omalizumab • Azitromicina • Bajar peso | | |
| A demanda | | β-2 rápido a demanda | | β-2 rápido a demanda o combinación de GCI con formoterol | | | |
| Educación, control ambiental y tratamiento de las comorbilidades | | | | | | | |

GCI: glucocorticoide inhalado. LABA: agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada. ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos. En cada escalón, la opción recomendada figura con fondo sombreado. Basada en la referencia 2.

TABLA 5. Clasificación del asma en función del grado de control.

| Características | Controlada (Todo) | Parcialmente (Alguno/semana) | Mal controlada |
|---------------------------------|-----------------------|------------------------------|---|
| Síntomas diurnos | No (2 o menos/semana) | Más de dos veces en semana | Tres o más características de parcialmente controlada |
| Limitación de actividades | No | Alguna | |
| Síntomas nocturnos | No | Alguno | |
| Medicación de rescate | No (2 o menos/semana) | Más de dos veces en semana | |
| Función (PEF/FEV ₁) | Normal | < 80% del teórico | |
| Exacerbaciones | No | Una o más al año | Una en cualquier semana |

El paciente debe de ser situado en el peor escalón del que cumpla, al menos, un ítem. Basada en la referencia 2.

el control puesto que esta situación puede evolucionar hacia una exacerbación.

Es de vital importancia programar las visitas periódicas en periodo de estabilidad clínica y no dejar que sea la aparición de síntomas, o la exacerbación, las que marquen la frecuencia de las visitas.

3. Escalones terapéuticos

El tratamiento se escalona en seis etapas⁽²⁾ (Tabla 4), anteponiendo siempre a la instauración de cual-

quier fármaco la educación, el control ambiental (incluyendo la abstinencia del tabaco) y el tratamiento de las comorbilidades.

Los agonistas beta-2 adrenérgicos de acción rápida ocupan, en cualquiera de los escalones, el puesto de medicación de rescate empleada a demanda cuando sea necesario para revertir los síntomas episódicos. En el escalón primero, constituyen la única medicación recomendada. Pero debe considerarse iniciar tratamiento controlador si el paciente precisa rescate más

de dos veces en semana, sin contar cuando se utilice de forma preventiva antes del ejercicio.

A partir del escalón segundo, aparece la medicación antiinflamatoria. En este, debe elegirse entre una de las dos opciones sugeridas, GCI a dosis baja (Tabla 1) como medicación de elección, o un ARLT. Es frecuente, en la práctica clínica habitual, que en este escalón se empleen combinaciones GCI-LAMA, aunque este aumento de tratamiento no conlleva una mejora del control⁽¹⁷⁾.

En los escalones del tercero al quinto aparecen las combinaciones de GCI-LABA con dosis bajas de GCI en el tercero y alta en el quinto. Pueden administrarse por separado, pero lo preferible es hacerlo en el mismo dispositivo⁽¹⁸⁾. Como rescate en estos escalones puede emplearse, además del agonista-beta-2 adrenérgico de acción rápida, la misma combinación que se usa como mantenimiento si está dosificada con un glucocorticoide a dosis baja y emplea formoterol.

En el escalón tercero, la opción de elección es emplear la combinación con dosis bajas de GCI. Como otras opciones figuran emplear solo GCI pero a dosis más altas (pero es menos eficaz que la combinación), o añadir al GCI un ARLT (superior a la monoterapia con GCI, pero inferior a la combinación GCI-LABA, aunque más segura).

En el escalón cuarto, la elección es mantener la combinación, subiendo a dosis media de GCI.

El escalón quinto ya requiere que la dosis de GCI de la combinación sea alta. En determinados subgrupos de pacientes, puede ser útil añadir un tercer fármaco controlador, como un ARLT o teofilina de liberación retardada. En el caso de presentar obstrucción en la espirometría tras la prueba de broncodilatadores ($FEV_1/FVC < 70\%$), añadir tiotropio a la combinación GCI-LABA mejora la función y reduce las exacerbaciones⁽¹⁹⁾. En pacientes con asma alérgica mal controlada, puede añadirse omalizumab, que mejora los síntomas, desciende las exacerbaciones y mejora el control. En pacientes con asma de perfil no eosinófilo, puede añadirse azitromicina.

Por último, el escalón sexto es para los pacientes que permanezcan mal controlados pese a emplear la combinación con dosis alta de GCI y, al menos, un tercer fármaco controlador del escalón anterior. Aquí deben considerarse los GCS siempre a la mínima dosis eficaz e intentando que sea el menor tiempo posible por su carga de iatrogenia añadida. Otras posibles

opciones en este escalón son los glucocorticoides parenterales, la termoplastia y las opciones existentes o disponibles en un futuro inmediato para un tratamiento dirigido según el fenotipo de asma grave.

El tratamiento inicialmente instaurado deberá seguir ajustes periódicos en función del curso clínico para conseguir el control con la mejor relación coste/seguridad. Por ello, tan importante es establecer el nivel de control al inicio, como monitorizar al paciente de manera periódica y realizar los ajustes de medicación requeridos a fin de mantener el control. Sin embargo, no hay muchos datos disponibles sobre la duración óptima de una determinada dosis ni de cuándo realizar los cambios, aunque las guías aconsejan diferentes pautas según el tratamiento que se esté realizando. En el caso de usar solo GCI, cada 3 meses puede bajarse la dosis en un 50%⁽²⁰⁾ o utilizarlos cada 24 horas⁽²¹⁾. Cuando se está utilizando una combinación de GCI-LABA, la opción más recomendada es descender la dosis de GCI, manteniendo LABA⁽²²⁾. No existe evidencia publicada para hacerlo, pero las recomendaciones que figuran en las guías indican que el tratamiento antiinflamatorio podría suspenderse tras un año de mantener el control con dosis bajas⁽¹⁾.

ASMA GRAVE NO CONTROLADA

Definición

El concepto gravedad hace referencia a la intensidad de las anomalías fisiopatológicas, mientras que control es el grado en el que las manifestaciones están ausentes o reducidas por el tratamiento²³.

El consenso ATS/ERS define el asma grave como aquella que requiere tratamiento con dosis altas de GCI, más una segunda medicación controladora o el uso de GCS para prevenir la pérdida de control de la enfermedad, o que permanece sin control a pesar del uso de este tratamiento²⁴.

Epidemiología

Se desconoce con exactitud su prevalencia porque no hay estudios bien diseñados que utilicen una definición homogénea. Un estudio reciente en nuestro país la cifra en un 3,9%, según criterio médico²⁵.

Fenotipos

Aunque las principales guías no asuman aún el reconocimiento de fenotipos^(1,2), si identifican deter-

minados grupos de pacientes con características clínicas comunes (fenotipos)⁽²⁶⁾, que tienen un soporte fisiopatológico diferente (endotipos)⁽²⁷⁾ y, por tanto, consecuencias terapéuticas. Pueden identificarse con relativa facilidad cuatro⁽²⁸⁾:

1. Asma alérgica grave

Puede suponer hasta la mitad de todos los pacientes con asma grave. Es de inicio precoz y tiene una base atópica identificable, siendo en la mayoría de los casos la progresión de un asma alérgica leve o moderada. Tiene un perfil de inflamación claramente Th2, siendo la periostina y la fracción exhalada de óxido nítrico buenos marcadores para este grupo.

2. Asma eosinofílica grave de comienzo tardío

Se calcula que hasta una cuarta parte de los casos de asma grave responden a este perfil, que suele iniciarse después de los 20 años y estar precedida de síntomas rino-sinusales o poliposis, desarrollando algunos de ellos intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Tanto la biopsia bronquial como el esputo muestran eosinofilia pese a tratamiento con GCS, implicándose en su patogenia alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico junto con un aumento de la síntesis de los cisteinil-leucotrienos.

3. Asma no atópica grave del adulto asociada con obesidad

Suele afectar a mujeres con índice de masa corporal alto que debutan hacia la quinta década de la vida sin clara eosinofilia y que, pese a lo frecuente de sus exacerbaciones, muestran una función pulmonar aceptablemente conservada. Se desconoce su base patogénica aunque se implica a factores hormonales por su inicio tras la menopausia, no estando aclarado el papel que juega la obesidad (disfunción mecánica pulmonar, pérdida de la eficacia de los glucocorticoides, déficit de vitamina-D, comorbilidades como el síndrome de apneas hipopneas durante el sueño, ...).

4. Asma neutrofílica de inicio en la edad adulta

De patogenia no bien conocida, suele asociarse a tabaquismo y obstrucción importante junto con un predominio de neutrófilos en la vía aérea de origen incierto y con mala respuesta al tratamiento con GCS.

Aproximación diagnóstica

De acuerdo con las principales normativas y consensos para el manejo de estos pacientes, este debe llevarse a cabo en Unidades especializadas, por profesionales con experiencia^(24,28). La figura 1 esquematiza los pasos de este proceso.

1. Confirmar el diagnóstico de asma:

Jamás debe asumirse un diagnóstico previo de asma y siempre debe ser confirmado. Para ello es fundamental hacer una anamnesis completa y confirmar, mediante exploración funcional, la existencia de una obstrucción reversible, variabilidad de flujo o hiperreactividad bronquial.

En este punto, debe realizarse un diagnóstico diferencial con otras entidades que puedan simular un asma (pseudosmasas) (Fig. 1), cuyo diagnóstico suele demorarse mucho tiempo, lo que origina el uso de medicación compleja y a dosis altas, provocando un alto grado de iatrogenia a pesar de constatarse reiteradamente que el tratamiento es ineficaz y no logra controlar la enfermedad.

2. Identificar factores que contribuyen a un mal control y evaluar enfermedades asociadas

La GEMA⁽²⁾ insiste en comprobar el grado de adhesión a la medicación, así como el correcto manejo de los dispositivos antes de subir un escalón terapéutico. Con gran frecuencia, la pérdida del control se asocia a estos factores. Además, debe valorarse la exposición continua a alérgenos, tanto en el medio laboral como en el doméstico, el uso de medicación con potencial efecto broncoconstrictor y la presencia de comorbilidades, previamente conocidas o no, que ayuden a potenciar la situación de mal control (Fig. 1).

3. Identificación del fenotipo

Ver comentarios del apartado "Fenotipos" en este capítulo.

Tratamiento

Este apartado debe consultarse en normativas elaboradas exprofeso^(24,28) y no en las guías clínicas habituales^(1,2).

La medicación no difiere significativamente de la ya comentada en los apartados "Medicación controladora" y "Medicación de rescate" de este capítulo. No

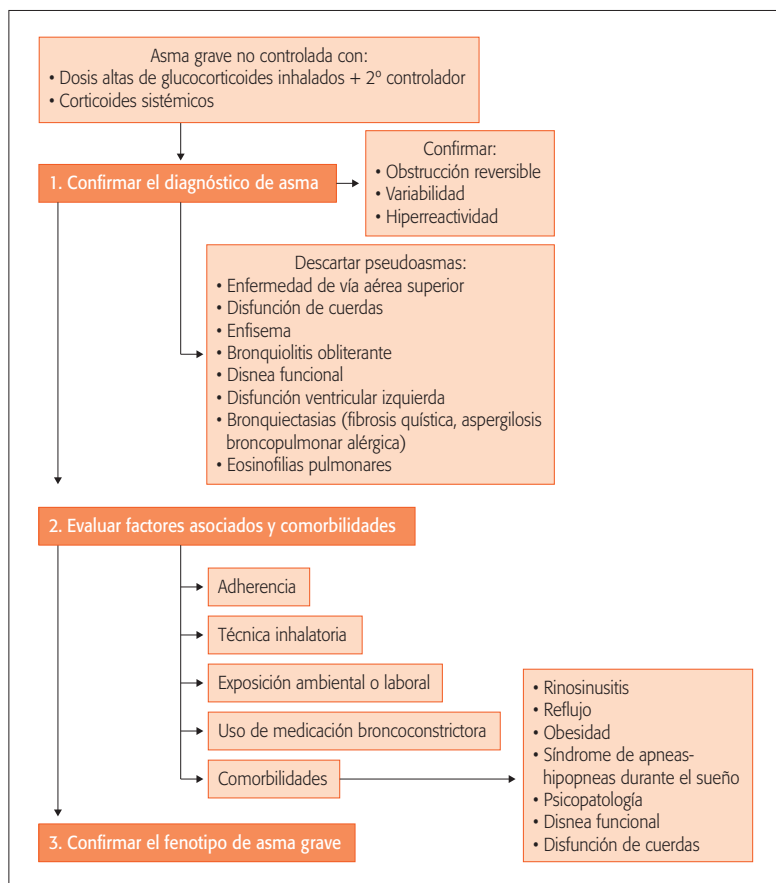


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para el asma grave no controlada. (Basada en las referencias 1, 2 y 28).

obstante, aquí se reseñan algunas recomendaciones para este grupo concreto de pacientes.

1. Glucocorticoides inhalados

Estos pacientes pueden requerir una dosis mayor que la habitualmente recomendada⁽⁴⁾ dado que hay una amplia variedad de respuesta. Hay trabajos que indican una mayor eficacia en los formulados con partícula fina, pero aún sin grado de evidencia en el momento actual⁽²⁸⁾.

2. Glucocorticoides sistémicos

No hay indicaciones claras en las guías del momento de su introducción ni si es mejor dar dosis bajas continuas frente a dosis altas en pulsos de 5-10 días. La triamcinolona mejora el control en caso de insensibilidad a los glucocorticoides.

En general, la respuesta clínica de todos los asmáticos al tratamiento con glucocorticoides es buena, en

especial por vía sistémica. Sin embargo, el espectro de respuesta suele ser muy variable, encontrándose un pequeño grupo que tiene cierto grado de resistencia, precisando elevar la dosis para obtenerla, objetivo que no siempre se logra. EL documento de consenso ATS/ERS⁽²⁴⁾ emplea para estos casos el término de insensibilidad a los glucocorticoides en vez de la denominación antigua de resistencia. La normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre asma grave no controlada se adhiere a esta propuesta⁽²⁸⁾.

3. Vitamina D

Pese a haberse detectado una relación entre los niveles bajos de 25-hidroxi-vitamina-D, los mecanismos de insensibilidad a los glucocorticoides y la gravedad del asma, estimada esta por las exacerbaciones y el deterioro de la función, hasta el momento no existen

recomendaciones en las guías para administrar vitamina D a estos pacientes.

4. Macrólidos

Como se indica en el apartado anterior sobre "Macrólidos", no hay evidencia suficiente como para recomendarlos de forma generalizada en la prevención de las exacerbaciones, aunque se perfilan como útiles en el fenotipo de asma neutrofílica.

5. Omalizumab

Pese a que su mecanismo de acción haría pensar que solo está indicado en asma de perfil alérgico, existen resultados esperanzadores en pacientes no atópicos⁽²⁹⁾. Pero se trata de series cortas y aún no aportan evidencia.

6. Teofilina e inhibidores de la fosfodiesterasa-4

No hay un soporte bibliográfico extenso que documente su uso en asma grave pero se sigue manteniendo en los escalones más altos de las principales guías^(1,2), quizá porque a dosis bajas potencia la acción de los glucocorticoides sobre la expresión de la inflamación.

Tampoco hay datos suficientes sobre el uso de roflumilast en asma, aunque la guía GesEPOC⁽³⁰⁾ los posiciona como tratamiento de segunda línea en los pacientes con fenotipo mixto donde, posiblemente, tengan cabida parte de estos pacientes.

7. Otros tratamientos

Actualmente, se encuentran en fase de desarrollo diferentes anticuerpos monoclonales que bloquean de modo selectivo una amplia variedad de dianas terapéuticas. De los resultados de los ensayos que actualmente se llevan a cabo dependerá que, en un futuro más o menos inmediato, se encuentren disponibles en el arsenal terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2015. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>. (con acceso 06/10/2015).
- Comité Ejecutivo de la GEMA. GEMA4.0. Guía española para el manejo del asma. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 2-54. Disponible en <http://www.gemasma.com>. (con acceso 06/10/2015).
- Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: S1-S53.
- Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. Thorax. 2004; 59: 16-20.
- Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109: 410-8.
- Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ. 2000; 320: 1368-73.
- Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet. 1994; 344: 219-24.
- Rodrigo GJ. Conceptos básicos sobre la utilización de glucocorticoides inhalados en el tratamiento de la exacerbación asmática. Arch Bronconeumol. 2006; 42: 533-40.
- Entrenas Costa LM, Pereira Vega A, Álvarez Gutiérrez FJ, Casas Maldonado F, García Polo C, Levy Naón A et al. Actualización sobre el tratamiento con omalizumab en el asma bronquial. Rev Esp Patol Torac. 2013; 25 (2 supl 1): 7-25.
- Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012; 367: 1198-207.
- Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax. 2013; 68: 322-9.
- Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD000391.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 59-65.
- Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. Chest. 1999; 115: 1265-70.
- Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 1647-52.
- Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. Chest. 2002; 122: 2217-23.
- Díez J de M, Barcina C, Muñoz M, Leal M. Control of persistent asthma in Spain: associated factors. J Asthma. 2008; 45: 740-6.

18. Barnes PJ, Nicolini G, Bizzi A, Spinola M, Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2- agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33: 140-4.
19. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1198-207.
20. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ.* 2003; 326: 1115.
21. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology.* 2004; 9: 528-34.
22. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2027-39.
23. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 1016-8.
24. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43: 343-73.
25. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21: 466-71.
26. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18: 716-25.
27. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 355-60.
28. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, et al. Normativa sobre asma grave no controlada Arch Bronconeumol. 2015; 51: 235-46.
29. Pérez de Llano L, Vennera MC, Alvarez FJ, Medina JF, Borderias L, Pellicer C, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: Results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma.* 2013; 50: 296-301.
30. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Antonio Quintano J, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50(Suppl 1): 1-16.

Manejo de la agudización asmática. Asma de riesgo vital

A. Pereira Vega, P. Muñoz Zara, V.M. Ignacio Barrios, R. Ayerbe García

MANEJO DE LA AGUDIZACIÓN ASMÁTICA

Introducción

Las exacerbaciones (agudizaciones, ataques, crisis o brotes) del asma son episodios caracterizados por un aumento progresivo de los síntomas de dificultad respiratoria, tos, sibilancias u opresión torácica y disminución progresiva de la función pulmonar; es decir, constituyen un cambio respecto al estado habitual del paciente (idealmente con la enfermedad controlada), que es suficiente para requerir una modificación del tratamiento⁽¹⁾. Pueden ocurrir en pacientes ya diagnosticados de asma o ser su primera manifestación, pueden tener un inicio progresivo subagudo (en días o semanas) o de forma aguda (menos de 3 horas) y pueden ocurrir crisis graves en pacientes con asma leve o bien controlado previamente. La Guía GEMA 4.0⁽²⁾ destaca en su introducción la importancia de valorar la rapidez de instauración de la crisis. Las de instauración lenta (en días o semanas) son más del 80% de las que acuden a Urgencias y se deben frecuentemente a infecciones respiratorias altas o a un mal control de la enfermedad por incumplimiento terapéutico; el mecanismo fundamental del deterioro es la inflamación, tiene un papel fundamental el eosinófilo y la respuesta al tratamiento también es lenta. Las de instauración rápida (*Brittle asthma*) se instauran en menos de 3 horas, tiene importancia la participación del neutrófilo, se deben a alérgenos inhalados, fármacos (AINE o β -bloqueantes), alimentos (por alergia alimentaria a

leche y huevo, frutos secos, frutas y vegetales; o por aditivos y conservantes) o estrés emocional; el mecanismo fundamental es la broncoconstricción y, aunque tienen una mayor gravedad inicial (con mayor riesgo de intubación y muerte –“asma casi fatal o fatal”– o de riesgo vital –ARV–), la respuesta al tratamiento suele ser más favorable y rápida.

La última revisión de la GINA 2014⁽³⁾ recoge, en su capítulo 4, el manejo del agravamiento del asma y las exacerbaciones. Dicho capítulo se inicia con una serie de “puntos clave”⁽⁴⁾ (Tabla 1) entre los que destacan: la importancia de un plan escrito de tratamiento ante una reagudización, que se traslada desde la mención en el apartado de “Educación del Asma” en la GINA de 2006⁽⁵⁾ a la versión actual en la que se incluye en el capítulo del manejo de la agudización. Asimismo, se destaca el papel de la inflamación en la mayoría de las “crisis asmáticas” y el papel de los corticoides inhalados (CI) o sistémicos (CS) en su tratamiento, especialmente en las de comienzo subagudo, y la revisión del uso de la oxigenoterapia a alto flujo, con el riesgo de producir hipercapnia, en beneficio de la oxigenoterapia controlada con el objetivo de conseguir una saturación de O₂ del 93 al 95% (94 a 98% en niños entre 6 y 11 años).

Una reagudización (o “brote”), es un evento potencialmente grave si no se evalúa y trata de forma adecuada, de ahí la importancia de realizar una correcta detección y evaluación de la misma. Los objetivos del tratamiento pasan, no solo por aliviar la obstrucción al

TABLA 1. Resumen de los puntos clave de la GINA 2014⁽³⁾ respecto al manejo del agravamiento del asma y exacerbaciones (capítulo 4 de la GINA 2014).

- Las exacerbaciones representan un agravamiento agudo o subagudo de los síntomas y la función pulmonar respecto al estado habitual del paciente. Para hablar con el paciente se prefiere el término "brote".
- Se deben identificar a los pacientes con riesgo de asma casi fatal o asma de riesgo vital (ARV).
- Su manejo forma parte de un espectro continuo que va del automanejo por parte del parte del propio paciente con un plan de acción escrito para el asma, el tratamiento de los síntomas más graves en Atención Primaria, el Servicio de Urgencias y el hospital.
- En los pacientes que acuden inicialmente a un centro de Atención Primaria o de asistencia aguda con una exacerbación se debe evaluar la gravedad y valorar si precisa su traslado a un centro hospitalario, siempre iniciar el tratamiento oportuno con SABA con inhalador dosificador presurizado y cámara de inhalación, introducción temprana de corticoides orales (CO) y un flujo de oxígeno (O₂) controlado (si se dispone de ello). Se debe evaluar la respuesta de los síntomas, la saturación de O₂ y la función pulmonar al cabo de una hora.
- Otras medidas respecto al tratamiento y manejo: no se recomienda de forma sistemática la radiografía de tórax ni el uso de antibióticos. El bromuro de ipratropio se aconseja solo en exacerbaciones graves. Debe contemplarse el sulfato de magnesio intravenoso en las exacerbaciones graves que no responden al tratamiento inicial.
- La decisión de hospitalización debe basarse en el estado clínico, función pulmonar, respuesta al tratamiento, antecedentes recientes y anteriores de exacerbaciones y la capacidad de tratamiento domiciliario.
- Se debe realizar un seguimiento temprano tras la exacerbación.

flujo aéreo y la hipoxemia lo más rápidamente posible, sino por planear la prevención de recaídas futuras.

Diagnóstico de las exacerbaciones

Como hemos indicado, las exacerbaciones (o "brotos") representan un cambio de los síntomas y la función pulmonar respecto al estado habitual del paciente⁽¹⁾. Por tanto, su diagnóstico se puede realizar mediante la percepción por el paciente, o por la apreciación por el personal sanitario, del aumento de la frecuencia e intensidad de los síntomas asmáticos. Esta medida es la más sensible para la detección del inicio del "brote". Sin embargo, debemos resaltar que

una minoría de los pacientes puede percibir mal los síntomas (alexitimia) y tener una disminución significativa de la función pulmonar sin que perciban un deterioro clínico significativo⁽⁶⁾. Esta situación afecta fundamentalmente a pacientes con antecedentes de ARV y al sexo masculino. Por otra parte, el diagnóstico del "brote" se puede realizar mediante la objetivación de la disminución del flujo espiratorio máximo (PEF) o del FEV₁% en comparación con sus valores previos o los predichos. En el contexto agudo, estos últimos valores son indicadores de gravedad más fiable que los síntomas. Retrospectivamente, también podría identificarse por un incremento de la dosis del tratamiento de mantenimiento durante al menos 3 días⁽¹⁾.

Manejo de la agudización asmática

1. Actitud inicial ante la sospecha de una crisis asmática

Por parte del **paciente**: ante todo, debemos indicar que todos los pacientes asmáticos deberían tener un plan de acción escrito para el automanejo de las exacerbaciones y una educación para saber apreciar y percibir un aumento significativo de sus síntomas y los síntomas que pueden implicar gravedad. A los pacientes con exacerbaciones graves, y en especial si tienen antecedentes de crisis de ARV, además de iniciar las medidas indicadas en el plan, se les debe recomendar que consulten de inmediato con un profesional de la salud o que acudan a un Centro de Urgencias médicas.

Por parte del **profesional sanitario**: la evaluación de una crisis asmática, independientemente del medio en que nos encontremos, pasa inicialmente por estos tres aspectos⁽⁷⁾: a) confirmar que realmente nos encontramos ante una crisis asmática (diagnóstico diferencial); b) evaluar de forma correcta la gravedad de la crisis, que va a determinar su tratamiento y, especialmente, la necesidad de traslado a un Centro hospitalario; y c) detectar a los pacientes con asma de riesgo vital (ARV).

2. Valoración de la gravedad

La valoración de la crisis asmática se realiza en dos etapas⁽⁸⁾: a) una inicial (estática), cuyos objetivos son identificar a los pacientes con factores de ARV (Tabla 2); identificar los signos y síntomas de compromiso vital (Tabla 3), valorar de forma global la gravedad de la crisis; y medir de forma objetiva el grado de

TABLA 2. Factores que predisponen al asma de riesgo vital (ARV)⁽²⁾.

1. Episodios previos de ingreso en UCI*, o intubación/ventilación mecánica.
2. Hospitalizaciones frecuentes en el año previo.
3. Múltiples consultas a los Servicios de Urgencias en el año previo.
4. Rasgos (alexitimia), trastornos psicológicos (actitudes de negación) o enfermedades psiquiátricas (depresión) que dificulten la adhesión al tratamiento.
5. Comorbilidad cardiovascular.
6. Abuso de agonista β_2 -adrenérgico de acción corta.
7. Instauración súbita de la crisis.
8. Pacientes sin control periódico de su enfermedad.

*Unidad de Cuidados Intensivos.

El ARV ha tomado un papel muy relevante en las nuevas Guías, tanto en la GINA 2014⁽³⁾ como en la GEMA 4.0⁽²⁾.

TABLA 3. Evaluación de la gravedad de la exacerbación asmática⁽²⁾.

| | Crisis leve | Crisis moderada-grave | Parada respiratoria |
|--|-------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Díscnea | Leve | Moderada | Muy intensa |
| Habla | Párrafos | Frases-palabras | |
| Frecuencia respiratoria (x') | Aumentada | > 20-30 | |
| Frecuencia cardíaca (x') | < 100 | > 100-120 | Bradicardia |
| Uso musculatura accesoria | Ausente | Presente | Movimiento paradójico toracoabdominal |
| Sibilancias | Presentes | Presentes | Silencio auscultatorio |
| Nivel de conciencia | Normal | Normal | Disminuido |
| Pulso paradójico | Ausente | > 10-25 mm Hg | Ausencia (fatiga muscular) |
| FEV ₁ o PEF (valores de referencia) | > 70% | < 70% | |
| SaO ₂ (%) | > 95% | 90-95% | < 90% |
| PaO ₂ mmHg | Normal | 80-60 | < 60 |
| PaCO ₂ mmHg | < 40 | > 40 | > 40 |

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; x': por minuto; SaO₂: saturación de oxihemoglobina; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico.

obstrucción al flujo aéreo mediante FEV₁ o PEF y su repercusión en el intercambio gaseoso (pulsioximetría); y b) una posterior tras la respuesta al tratamiento (dinámica), cuyos objetivos son valorar la mejora en los síntomas y signos del paciente, comparar los cambios obtenidos en el grado de obstrucción respecto a los valores iniciales y valorar la necesidad de efectuar otras exploraciones diagnósticas.

Una breve anamnesis inicial nos orienta sobre el origen asmático de los síntomas (diagnóstico diferencial), duración de la crisis y posible causa, y tratamiento previo (dosis y dispositivos prescritos, el patrón de adherencia, cualquier cambio reciente de la dosis y la respuesta al tratamiento actual). En la exploración, la presencia de signos y síntomas de inminencia de

parada (Tabla 3) obliga a plantear la posibilidad de ingreso en UCI, y el resto de signos y síntomas nos puede orientar sobre la gravedad. La valoración objetiva del grado de obstrucción (FEV₁ o PEF) puede determinar con mayor fiabilidad la gravedad inicial (leve, moderada o grave) y evaluar la respuesta al tratamiento (factor pronóstico). Se estima que es buena la respuesta al tratamiento si el FEV₁ o el PEF es, al menos, el 45% del valor predicho y el PEF se incrementa un mínimo de 50 L/min a los 30 minutos del inicio del tratamiento. La pulsioximetría (medición de la saturación de oxígeno) es necesaria en todos los pacientes (especialmente en aquellos con FEV₁ o PEF menor del 50% de su teórico), para descartar hipoxemia y determinar la necesidad de aportar

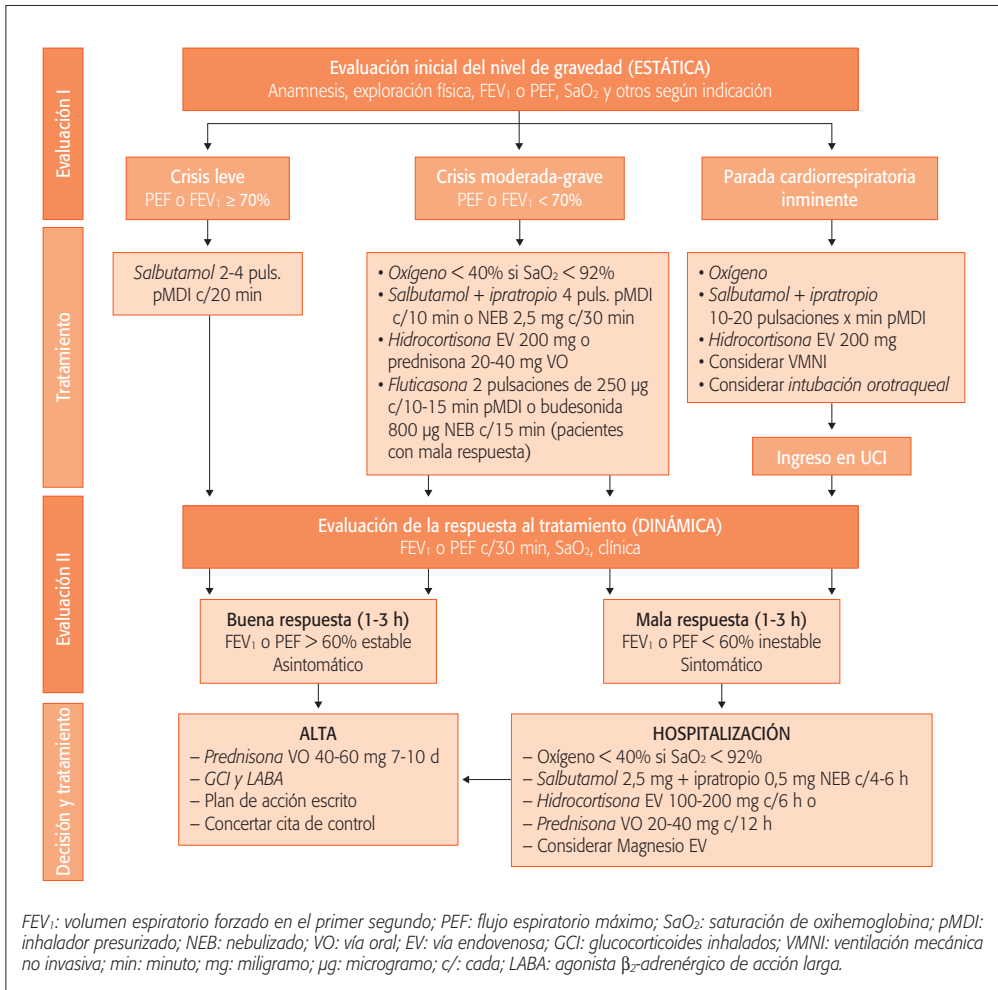


Figura 1. Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del adulto⁽²⁾.

oxígeno (O₂). La gasometría arterial tiene utilidad si la saturación de O₂ es < 90% a pesar de la oxigenoterapia. La realización de radiografía (Rx) de tórax y ECG serán necesarias ante la presencia de síntomas (fiebre, dolor o disnea intensa...) que nos obliguen a descartar otros diagnósticos diferenciales (neumonía, neumotórax, TEP...) o ante la no mejoría tras el tratamiento de los parámetros objetivos.

Tratamiento de las exacerbaciones del asma

El tratamiento de las exacerbaciones, en función del personal que lo realiza y su ubicación, lo vamos a separar en: a) el realizado por el propio paciente (auto-

manejo); b) el realizado en Atención Primaria (médico de familia y enfermería); y c) el realizado en el Servicio de Urgencias (habitualmente medio hospitalario).

El objetivo básico del tratamiento de una crisis es preservar la vida del paciente; revertir la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia lo antes posible; y, posteriormente, instaurar o revisar el plan terapéutico para prevenir nuevas crisis.

Una evaluación global del manejo en función de la gravedad de la crisis (leve, moderada-grave o de parada inminente) y del tratamiento propuesto en una reagudización^(2,8) se muestra en la figura 1. Posteriormente desarrollaremos los distintos apartados en función del lugar de tratamiento de la crisis.

TABLA 4. Opciones de tratamientos en el automanejo (plan escrito)⁽⁹⁾.

| Fármacos | Cambio a corto plazo (1-2 semanas) del agravamiento | Nivel de evidencia |
|--|---|--------------------|
| Aumentar el tratamiento sintomático habitual | | |
| β_2 | | |
| SABA (acción rápida y corta) | Aumentar la frecuencia de uso de SABA (2 inhalaciones cada 15 minutos, 3-4 dosis). Para los pMDI añadir cámara de inhalación | A A |
| Formoterol (acción rápida y larga) | Aumentar la frecuencia de uso de formoterol (máximo total de formoterol 72 $\mu\text{g}/\text{día}$) | A |
| Aumentar el tratamiento de control habitual | | |
| Tratamiento de mantenimiento | Actuación | |
| CI y uso de SABA si síntomas | Aumentar los CI al menos al doble, considerar un aumento de los CI a dosis alta (máximo 2.000 $\mu\text{g}/\text{día}$ de equivalentes de BDP) | B |
| Combinación de dosis bajas de CI (BD o BDP) con formoterol de mantenimiento y sintomático* | Continuar el mantenimiento con CI/formoterol y aumentar el tratamiento sintomático con CI/formoterol según necesidades* (máximo total de formoterol de 72 $\mu\text{g}/\text{día}$) | A |
| Control con combinaciones de CI/LABA y SABA si síntomas | Aumentar al cuádruple el mantenimiento con CI/formoterol (máximo total de formoterol 72 $\mu\text{g}/\text{día}$) | B |
| Mantenimiento con CI/salmeterol y uso de SABA si síntomas | Passar al nivel de dosis superior de la formulación de CI/salmeterol, o considerar la adición de un inhalador de CI aparte (hasta un máximo total de 2.000 $\mu\text{g}/\text{día}$ de equivalentes de BDP) | D |
| Añadir corticoides orales (CO) y contactar con el médico | | |
| Corticoides orales (CO): prednisona o prednisolona | Añadir CO para las exacerbaciones graves (por ejemplo, PEF o FEV ₁ < 60% del mejor valor personal o el valor predicho) o el paciente no responde al tratamiento en 48 horas. <i>Adultos:</i> prednisolona 1 mg/kg/día (máximo 50 mg) generalmente durante 5-7 días. <i>Niños:</i> 1-2 mg/kg/día (máximo 40 mg) generalmente durante 3-5 días. No es necesaria una reducción gradual si los CO se prescriben durante < 2 semanas | A D B |

SABA: agonista β_2 de acción corta; LABA: agonista β_2 de acción larga; BD: budesonida; BDP: dipropionato de beclometasona; PEF: flujo espiratorio máximo; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CI: corticoides inhalados; CO: corticoides orales. *No aceptado en < 12 años en muchos países.

1. Automanejo de las exacerbaciones con un plan de acción escrito para el asma

La educación sanitaria es fundamental en el manejo (y automanejo) del asma y debe incluir la vigilancia de los síntomas y/o la función pulmonar, un plan escrito para el manejo del asma y una revisión regular por parte de los profesionales de la salud⁽⁹⁾.

El plan de acción escrito ayuda a los pacientes a identificar los "brotos" y responder adecuadamente a ellos, incluso de forma personalizada⁽¹⁰⁾. Debe incluir instrucciones claras sobre los cambios que debe realizar en el tratamiento (de la medicación sintomática y de control), si son necesarios los corticoides orales

(CO) y la forma de utilizarlos, y cómo y cuándo acceder a la asistencia médica. Los criterios para iniciar el aumento de la medicación de control pueden variar de un paciente a otro. En pacientes con corticoides inhalados (CI) de tratamiento de base, generalmente se debe aumentar el tratamiento si se produce un cambio importante respecto al nivel habitual de control del asma del paciente (los síntomas interfieren en las actividades habituales que realizaba el paciente o el PEF disminuye > 20% del basal durante más de dos días^(11,12)).

Las opciones de tratamiento y la forma de actuar ante una reagudización se resumen en la tabla 4. Los agonistas β_2 de acción corta (SABA) proporcionan

un alivio temporal de los síntomas hasta que cesa la causa del agravamiento o hace efecto el aumento del tratamiento de control. Si se necesitan dosis repetidas durante 1 o 2 días hay que revisar, y posiblemente aumentar, el tratamiento de control (si no se ha hecho ya). Es posible el uso de β_2 de acción prolongada y rápida (formoterol) como tratamiento sintomático (no se aconseja en los de inicio de acción más lento) aunque se debería evitar su uso sin el empleo simultáneo de CI⁽¹³⁾. Aunque hay discrepancias⁽¹⁴⁾, el aumento de la dosis de CI (al menos el doble) parece reducir la necesidad de acudir a Urgencias, prevenir la progresión a una exacerbación grave y disminuir la necesidad de corticoides orales (CO)⁽¹⁵⁾. Respecto a las combinaciones de CI y β_2 agonistas de acción prolongada (LABA⁽¹⁶⁾, si se utilizaran, su uso se refiere exclusivamente a los de inicio de acción rápida (formoterol) –terapia SMART–, no estando aconsejado en los de inicio de acción más lento. No hay criterios claros sobre el uso de los antagonistas de los leucotrienos en las crisis aunque se debe aplicar el juicio clínico (evidencia D), habitualmente se mantienen aunque no está demostrado su efecto en la crisis. El plan de acción escrito debe proporcionar instrucciones claras respecto a cómo y cuándo se debe iniciar el tratamiento con CO. Habitualmente se requiere una pauta corta de CO si el paciente no responde al aumento de la medicación sintomática de la medicación de control en 2-3 días, sufre un deterioro rápido o presenta un PEF o FEV₁ < 60% de su basal o predicho o hay antecedentes de exacerbaciones graves súbitas.

Los pacientes deben consultar a su médico o a un Servicio de Urgencias si su asma sigue empeorando a pesar de seguir con las instrucciones de su plan de acción escrito o tienen un agravamiento súbito del asma.

Se debe realizar un seguimiento después de una exacerbación tratada por el propio paciente y se debe consultar con su médico de familia para una revisión semiurgente (en el plazo de 1 o 2 semanas) para evaluar el control de los síntomas, los factores de riesgo adicionales como posibles causas de reagudización y revisar el plan de acción escrito. Habitualmente se puede volver al tratamiento de control previo en 2-4 semanas tras el "brote" aunque si no se consigue el control, tras confirmar la técnica de uso de los inhaladores y la adherencia, está indicado el aumento de un paso en el tratamiento de mantenimiento o control.

2. Manejo de las exacerbaciones asmáticas en Atención Primaria

Tras evaluar la gravedad de la exacerbación (anamnesis dirigida breve, exploración física relevante y si es posible PEF y pulsioximetría) e iniciar de inmediato el tratamiento, se debe valorar dónde se debe manejar la crisis. Si el paciente presenta una exacerbación grave (véase tabla 3) o que pone en peligro su vida, debe iniciarse un tratamiento con SABA, oxigenoterapia controlada⁽¹⁷⁾ y corticoides sistémicos, y disponer el traslado urgente a un centro hospitalario. Las exacerbaciones más leves se suelen tratar en Atención Primaria. Todo lo referido depende de los medios disponibles y la experiencia del personal sanitario encargado de su manejo. Si no se dispone de oxígeno y posibilidad de uso de la vía intravenosa, las exacerbaciones moderadas y, por supuesto, las de mayor gravedad, no se deben controlar en Atención Primaria.

Tratamiento

Los principales tratamientos iniciales son la administración repetida de broncodilatadores inhalados de acción corta, la introducción temprana de los corticosteroides sistémicos y la oxigenoterapia de flujo controlado (si se dispone de ella). El objetivo es aliviar rápidamente la obstrucción del flujo aéreo y la hipoxemia, abordar la fisiopatología inflamatoria subyacente y prevenir las recaídas.

En la figura 1 se muestra el tratamiento, pautas y dosis a aplicar en función de la gravedad de la exacerbación (leve o moderada-grave o PCR inminente), la evaluación de la respuesta; así como la actitud tras el posible alta o la derivación a un Centro hospitalario. En Atención Primaria (AP) es prioritaria la valoración inicial (clínica, pulsioximetría, posible PF) para considerar el lugar de atención (AP o plantear el traslado inminente) y la acción rápida con el tratamiento inmediato, incluida la oxigenación si la precisa (en caso de disponer de ella). Los β_2 de acción corta (SABA), habitualmente con cámara de inhalación y pMDI, son la base del tratamiento inicial en cualquier tipo de crisis, siendo los más eficaces y rápidos. El uso de glucocorticoides sistémicos acelera la resolución de las exacerbaciones y previene las recaídas (evidencia A) y, salvo en las crisis muy leves, se deben administrar siempre y de forma precoz⁽¹⁸⁾. La falta de respuesta inicial a los SABA en Atención Primaria obliga a valorar su derivación a un centro hospitalario. En las crisis leves no es necesario

TABLA 5. Fármacos y dosis comúnmente empleadas en el tratamiento de la exacerbación asmática. Según su indicación, se realizará en domicilio (automanejo), Atención Primaria o Urgencias hospitalarias.

| Grupos terapéuticos | Fármacos | Dosis |
|---|------------------------------|---|
| Agonistas β_2 -adrenérgicos | Salbutamol o terbutalina | <ul style="list-style-type: none"> 4-8 pulsaciones (100 μg/pulsación) o c/10-15 min (pMDI + cámara) 2,5-5,0 mg c/20 min (NEB intermitente) 10-15 mg/hora (NEB continua) |
| Agonistas β_2 -adrenérgicos sistémicos | Salbutamol | <ul style="list-style-type: none"> 200 μg EV en 20 min seguido por 0,1-0,2 μg/kg/min |
| Anticolinérgicos | Bromuro de ipratropio | <ul style="list-style-type: none"> 4-8 pulsaciones (18 μg/pulsación) c/10-15 min (pMDI + cámara) 0,5 mg c/20 min (NEB intermitente) |
| Glucocorticoides sistémicos | Prednisona Hidrocortisona | <ul style="list-style-type: none"> 20-40 mg c/12 h (VO) 100-200 mg c/6 h (EV) |
| Glucocorticoides inhalados | Fluticasona Budesonida | <ul style="list-style-type: none"> 2 pulsaciones (250 μg/pulsación) c/10-15 min (pMDI + cámara) - 800 μg c/20 min (NEB) |
| Sulfato de magnesio sistémico | | <ul style="list-style-type: none"> 2 g a pasar en 20 min (EV) |
| Sulfato de magnesio inhalado | | <ul style="list-style-type: none"> 145-384 mg en solución isotónica (NEB) |
| Aminofilina y teofilina (no deben usarse de forma habitual) | | <ul style="list-style-type: none"> 6 mg/kg a pasar en 30 min seguido por 0,5-0,9 mg/kg/h |
| Adrenalina (solo en el asma aguda asociada a anafilaxia y angioedema) | Epinefrina | <ul style="list-style-type: none"> 1 ampolla intramuscular (además del tratamiento estándar) |

pMDI: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; VO: vía oral; EV: vía endovenosa; GCI: glucocorticoides inhalados; kg: kilogramo; min: minuto; mg: miligramo; μ g: microgramo; c/: cada; h: hora.

añadir bromuro de ipratropio ni antibióticos de forma rutinaria.

En las crisis moderadas-graves se valorará la necesidad de derivación inmediata. Si se decide tratamiento en AP, se debe administrar oxígeno (O_2) sin demora (evidencia A), mediante gafas nasales o mascarilla tipo Venturi, que permita conseguir una saturación $> 90\%$ (95% en embarazadas o patología cardíaca concomitante). Hay que tener cuidado en administrar O_2 a alto flujo, especialmente si hay un alto grado de obstrucción (posibilidad de hipercapnia). De nuevo, los SABA constituyen el tratamiento broncodilatador de primera línea, mediante cámara y MDI o nebulización (especialmente en los más graves); esta última, de forma continua hasta estabilizar al paciente y posteriormente se puede hacer de forma intermitente. Se debe reservar la vía intravenosa (para los broncodilatadores β_2) solo para pacientes con ventilación mecánica (VM) o cuando no hay respuesta a la vía inhalatoria. No se han identificado beneficios al añadir a la terapia inhalada la medicación intravenosa⁽¹⁹⁾. Puede ser útil la utilización simultánea (a los SABA) de bromuro de ipratropio en las crisis moderadas o graves. Los corticoides sistémicos se deben prescribir

de forma precoz, en la primera hora de atención en Urgencias, pues su efecto empieza a las 4-6 horas, y preferentemente por vía oral salvo disnea intensa que impida la deglución, el paciente tenga vómitos o requiera VM (invasiva o no invasiva –VMNI–)⁽²⁰⁾. Los CI se deben usar ya en la primera hora de asistencia a Urgencias, aunque su uso no evita el uso de los corticoides sistémicos⁽²¹⁾. La teofilina no debe utilizarse habitualmente en la agudización⁽²²⁾. No existen datos actuales que respalden el uso de los antagonistas de leucotrienos (orales o intravenosos). La administración de sulfato de magnesio o heliox (helio/oxígeno) no está indicada en Atención Primaria.

En la tabla 5 se indican los fármacos y dosis a utilizar en el tratamiento de la exacerbación asmática, independientemente del lugar de atención.

3. Manejo de las exacerbaciones asmáticas en el Servicio de Urgencias hospitalario

Las exacerbaciones moderadas en las que inicialmente se inicia el tratamiento en Atención Primaria (si existen los medios materiales y humanos pertinentes) y no tengan una buena respuesta al tratamiento inicial, se

debe realizar el transporte urgente y con los medios adecuados a un Centro hospitalario. Asimismo, en la mayoría de las exacerbaciones graves y en las muy graves, el tratamiento debe hacerse en el medio hospitalario. El tratamiento es básicamente lo indicado en el apartado anterior, añadiendo las siguientes posibilidades: a) el uso de sulfato de magnesio en pacientes seleccionados ($FEV_1 < 25\text{-}30\%$ del teórico o hipoxemia persistente) de forma intravenosa⁽²³⁾ (2 g en perfusión en dosis única) o nebulizada (añadido a los SABA inhalados); b) el uso de heliox en pacientes que no responden al tratamiento habitual, especialmente cuando se utiliza para nebulizar SABA; c) la posibilidad de uso de la VMNI⁽²⁴⁾ (habitualmente en Áreas de Observación) y; d) el posible traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para intubación orotraqueal y VM.

Crterios de hospitalización y alta hospitalaria

La decisión de ingreso se debe hacer en las tres primeras horas del inicio del tratamiento de la crisis (es difícil que se consiga posteriormente mayor broncodilatación), aunque la evolución en la primera hora ya nos suele predecir la necesidad de ingreso hospitalario.

Los pacientes que, tras un tratamiento correcto según su nivel de gravedad, permanecen sintomáticos, requieran O_2 para mantener una saturación del 92% o muestren una reducción de su función pulmonar con un PEF o $FEV_1 < 40\%$ de su teórico deben, tras estabilizarlos en lo posible, ser ingresados. Se debe considerar la posibilidad de vigilancia en una cama de hospitalización antes de ordenar el ingreso en planta.

Los pacientes que no cumplan estos criterios, tras una observación de al menos una hora de que se mantienen estables, podrían darse de alta⁽²⁵⁾. Respecto al alta, se debe realizar cuando el paciente pueda hacer el tratamiento prescrito en su domicilio, tenga escasos síntomas y haya reducido de forma significativa (o mejor, no requiera) la necesidad de medicación de rescate. Debe realizarse un plan educativo mínimo, comprobar la técnica de inhalación, dar un plan de acción escrito y se concertará visita con su médico habitual antes de siete días⁽²⁶⁾.

ASMA DE RIESGO VITAL

El asma de riesgo vital (ARV) o "asma casi fatal" es aquella reagudización que pone en riesgo la vida del paciente. Las nuevas guías de la GEMA 4.0⁽²⁾ y de la

GINA⁽³⁾ insisten en la necesidad de que los pacientes susceptibles de tener este tipo de crisis tienen unas determinadas características^(27,28) y deben ser identificados y seguidos (controlados) con mayor frecuencia; asimismo, resulta imprescindible su educación y deben tener escrito su plan de actuación. En la tabla 2 se muestran los factores que predisponen al ARV⁽²⁾.

Concepto

Podemos definir ARV desde dos puntos de vista clásicos, clínico y funcional: a) **clínico**: crisis asmática de tal intensidad que, o bien ocasiona la muerte de los pacientes, o les produce ataques tan graves, que llegan a comprometer sus vidas; y b) **funcional**: exacerbación grave que cursa con una hipercapnia superior a 50 mmHg y/o una acidosis inferior a pH 7,30, tanto si el paciente precisa o no ventilación mecánica para su tratamiento.

Datos epidemiológicos

Respecto al ARV, los datos epidemiológicos disponibles en España son muy escasos. Morell y cols.⁽²⁹⁾ encuentran que el 3% de las exacerbaciones asmáticas correspondían a crisis de ARV. Actualmente la mayoría de las muertes relacionadas con asma ocurren en la comunidad (domicilio, lugar de trabajo o durante el traslado al hospital), siendo la hipoxia cerebral como resultado de la parada cardiorrespiratoria la causa de muerte más frecuentemente comunicada. En este sentido, hay que destacar la puesta en marcha del programa AIRE (Programa del Servicio 061 del Servicio Andaluz de Salud), para tener localizados pacientes con asma severa o antecedentes de crisis de ARV y poderles dar atención "inmediata" a nivel extrahospitalario.

Principales factores de riesgo asociados

Es de vital importancia identificar precozmente los factores de riesgo que predisponen a potenciales crisis de ARV (Tabla 2).

Diagnóstico de sospecha

Si el paciente presenta algunos de los datos clínicos y fisiopatológicos siguientes (están agitados, tienen alterado el nivel de conciencia, tienen fatiga, cianosis y bradicardia, un trabajo respiratorio intenso y "silencio auscultatorio" o un PEF, si se puede realizar, $< 33\%$) deberemos considerar que estamos ante un ataque de asma que puede comprometer la vida del enfermo.

Clasificación

Desde un punto de vista clínico, las crisis de asma de riesgo vital pueden manifestarse fundamentalmente de dos formas. Según esto, se han identificado dos fenotipos distintos de crisis de ARV⁽³⁰⁾:

1. Aguda: caracterizadas por su rápida instauración (generalmente menos de 3-6 horas) en pacientes con asma estable y con buena respuesta al tratamiento broncodilatador en la mayoría de los casos. Existe un predominio de la inflamación neutrófila. Parecen relacionarse con una exposición masiva a alérgenos y con el estrés emocional, y a su vez, pueden ser subclasificadas en: epidémica: producidas por soja u otros alérgenos; y esporádica: ocasionadas por la ingesta de AINES, sulfitos, comidas, inhalación de alérgenos o ser de causa desconocida.
2. Subagudas: con una instauración más lenta (generalmente más de 6 horas o incluso días), con comienzo gradual y lenta respuesta al tratamiento y son más frecuentes en individuos con asma crónica severa. Se asocia a una inflamación eosinófila.

Pronóstico

A corto plazo es muy variable, dependiendo fundamentalmente de la intensidad y rapidez con que se instaura la crisis. La mayoría de las muertes suelen ocurrir en el medio extrahospitalario. Con un adecuado plan de tratamiento y programas de educación adecuados, el pronóstico mejora de forma considerable, con un riesgo de sufrir una nueva crisis en torno al 9%.

Prevención y tratamiento

El mejor tratamiento del ARV pasa por la prevención de nuevas crisis en aquellos pacientes con antecedentes o con riesgo de padecer ARV o potencialmente fatal, medidas educacionales, establecer planes de autotratamiento y, en algunos casos, la utilización del medidor de PEF domiciliario. Otras medidas serían el instaurar tratamiento antiinflamatorio preventivo (corticoides), si no lo tuviera, y solicitar ayuda psicológica o psiquiátrica si precisa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 59-99.
2. GEMA 4.0: Guía Española para el manejo del Asma 4-0 (GEMA) 2015. Disponible en: www.genasma.com
3. GINA. Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Vancouver USA: Global Initiative for Asthma; 2014. p. 1-134. Disponible en: www.ginaasthma.org
4. Bousquet J, Humbert M. GINA 2015: the latest iteration of a magnificent journey. *Eur Respir J.* 2015; 44: 579-82.
5. Global Strategy for Asthma Management and prevention-GINA. Workshop Report, Updated 2006. Disponible en <http://www.ginasthma.com>
6. Rosi E, Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Perception of airway obstruction and airway inflammation in asthma: a review. *Lung.* 2006; 184: 251-8.
7. Steen B. Manejo de la crisis de asma en urgencias. *Fundación Hospital Alcorcón. Rev Patol Respir.* 2007; 10: 209-12.
8. Rodrigo GJ, Plaza V, Bardagí S, Castro-Rodríguez JA, de Diego A, Liñán S, et al. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el Tratamiento de la exacerbación Asmática. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46: s2-s20.
9. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD001117.
10. Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin.* 2015; 21: 1-7.
11. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax.* 2004; 59: 94-9.
12. Honkoop PJ, Taylor DR, Smith AD, Snoeck-Stroband JB, Sont JK. Early detection of asthma exacerbations by using action points in self-management plans. *Eur Respir J.* 2013; 41: 53-9.
13. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodríguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 247-52.
14. Quon BS, Fitzgerald JM, Lemiere C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (12): CD007524.
15. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (9): CD000052.
16. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (4): CD007313.
17. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen

- therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2011; 66: 937-41.
18. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): CD000195.
 19. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, Camargo Jr CA, Rowe BH. Addition of intravenous beta2-agonists to inhaled beta2-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (12): CD010179.
 20. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (9): CD000052.
 21. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (12): CD002308.
 22. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta2- agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (12): CD002742.
 23. Gallegos-Solórzano MC, Pérez- Padilla R, Hernández-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the emergency department. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010; 23: 432-7.
 24. Pallin M, Naughton MT. Noninvasive ventilation in acute asthma. *J Crit Care*. 2014; 29: 586-93.
 25. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes?. *Proc Am Thorac Soc*. 2009b; 6: 386-93.
 26. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe BH. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): CD003000.
 27. González-Barcala FJ, Calvo-Álvarez U, García-Sanz MT, Bourdin A, Pose-Reino A, Martín Carreira J, et al. Characteristics and Prognosis of Near-Fatal. Asthma Exacerbations. *Am J Med Sci*. 2015; 350: 98-102.
 28. Serrano-Pariente J, Rodrigo G, Fiz A, Crespo A, Plaza V on behalf of the High Risk Asthma Research Group. Identification and characterization of near-fatal asthma phenotypes by cluster analysis. *Allergy*. 2015; 70: 1139-47.
 29. Morell F, Genover T, Muñoz X, et al. Tasa y características de las crisis asmáticas (ASMAB I). *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 303-11.
 30. Restrepo RD, Peters J. Near-fatal asthma: recognition and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14: 13-23.

El control clínico en asma. Medidas. Programas de educación

C. Fernández Aguirre, N. Reina Marfil, L. Piñel Jiménez, E. Cabrera César

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica frecuente y potencialmente grave. Según el estudio IBERPOC, afecta a alrededor de un 5% de la población adulta en España. Además es compleja, heterogénea y con una gran variabilidad, lo que genera un enorme impacto para los pacientes, sus familias y la sociedad en general⁽¹⁾.

En la actualidad, no disponemos de un tratamiento curativo para el asma a pesar de los grandes avances terapéuticos, por lo que el objetivo fundamental es su control.

Todas las recomendaciones, guías y protocolos establecen el papel de la educación como elemento clave en el manejo y control de esta enfermedad⁽²⁻⁵⁾.

CONTROL CLÍNICO DEL ASMA

El control del asma significa el grado en el que los síntomas del asma pueden observarse en el paciente o han sido reducidos o eliminados por el tratamiento.

El control del asma incluye dos dominios: control de los síntomas y de los factores de riesgo para evitar una evolución clínica desfavorable.

El mal control de los síntomas es una carga para los pacientes y un factor de riesgo para las exacerbaciones. Los factores de riesgo son agentes que aumentan la probabilidad de que el paciente pueda sufrir exacerbaciones asmáticas, pérdida de función pulmonar o efectos secundarios de la medicación⁽⁶⁾.

El manejo del asma para el control sintomático y la reducción del riesgo debe incluir:

- Medicaciones (ICS, LABA, LAMA, SABA...).
- Tratamiento de factores de riesgo modificables (autovigilancia de síntomas y/o PEF, evitación de exposición al humo del tabaco, evitación de alimentos en caso de alergia alimentaria confirmada, neumoalérgenos...).
- Tratamientos/estrategias no farmacológicas (consejo de abandono tabáquico, realización de actividad física diaria, técnicas de respiración...).

Es importante también que cada paciente reciba formación en cuanto al automanejo del asma, dentro de lo que se incluye la información sobre la enfermedad, el método de uso del inhalador, la adherencia al tratamiento, un plan de acción escrito, la autovigilancia y las revisiones médicas regulares (Fig. 1).

EDUCACIÓN EN ASMA

La educación en asma consiste en la adquisición y mantenimiento de conceptos y habilidades necesarios para que los pacientes puedan implicarse activamente en su tratamiento. Tiene como principal objetivo mejorar la adhesión y cumplimiento terapéutico del paciente, mediante la información adquirida y la percepción real de que participa activamente en el control de su enfermedad. Otros objetivos son transmitir la información básica, adiestrar convenientemente en técnicas y métodos de autocontrol, conseguir el mejor control posible del asma y, en consecuencia, reducir los costes sanitarios⁽⁷⁾.

Educar al paciente representa hoy una práctica no disociable de la terapéutica en el paciente asmático. Se

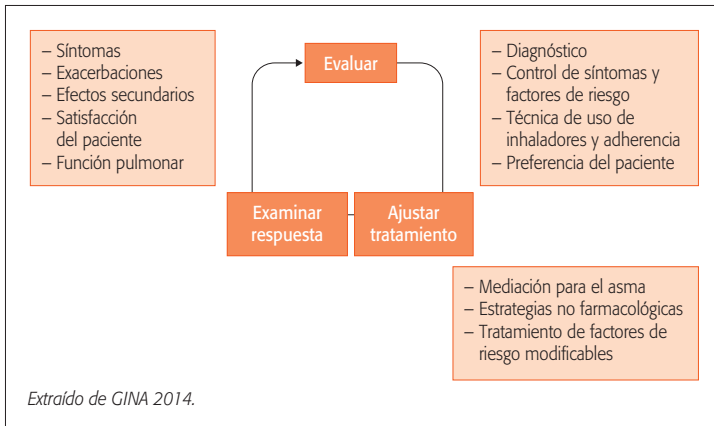


Figura 1. Ciclo del manejo del asma basado en el control.

trata de una tarea difícil, que precisa de una cuidada formación del médico y demás profesionales sanitarios implicados antes de poder realizar la transferencia de competencias al paciente. La formación de este tipo de pacientes crónicos representa un reto por ser un colectivo heterogéneo por su edad, origen sociocultural y por sus necesidades, en el que la motivación para aprender va a depender en gran medida del grado de aceptación de la enfermedad y de su manejo.

El proceso educativo va a permitir el autocontrol y la toma de decisiones autónomas sobre la enfermedad ajustando algunos aspectos del tratamiento de acuerdo a un plan de acción previamente pactado, escrito y desarrollado bajo la supervisión del médico.

Así, la educación del paciente asmático y de su familia son un elemento esencial para la intervención terapéutica. A través de la educación, entendida como un proceso continuo, dinámico y adaptado, se van a poder conseguir cambios en las actitudes y conductas del paciente y su familia que habrán de llevar a mejorar las calidad de vida de los mismos.

Todo programa educativo debe ser personalizado y tener en cuenta distintas dimensiones: análisis de las necesidades del paciente, motivación, receptividad a propuestas, negociación de competencias a adquirir, mantenimiento en el tiempo, elección de contenidos, de los métodos pedagógicos y evaluación de los efectos.

OBJETIVOS DEL PROGRAMA EDUCATIVO

Según la OMS, la educación debería conseguir que el paciente fuese capaz de adquirir y mantener los recursos necesarios para gestionar óptimamente su vida con la enfermedad.

Podemos distinguir dos tipos de objetivos de la educación terapéutica⁽⁸⁾:

- **Objetivos generales:**
 - Disminuir la morbimortalidad.
 - Mejorar la calidad de vida: llevar una vida normal incluyendo la actividad física-deportiva, conseguir el mínimo absentismo laboral/escolar, disminuir el número de crisis, visitas a Urgencias e ingresos hospitalarios, mantener la mejor función pulmonar posible, control óptimo de la inflamación, mínima terapia farmacológica con mínimos efectos secundarios, favorecer el autocontrol y control de la familia, reconocer los signos y síntomas de mal control, reconocer precozmente una agudización y tratarla con decisiones autónomas, mantener una adherencia con la terapia de mantenimiento y con estilos de vida adecuados.
- **Objetivos específicos:**
 - Conocer y comprender el asma: enseñar al asmático lo que es su enfermedad y ayudar a aceptarlo, enseñar de forma muy simple su fisiopatología, síntomas y probable evolución, ayudar a identificar sus factores desencadenantes y cómo evitarlos en la medida de lo posible, ayudar a identificar los signos precoces de una crisis y los signos de gravedad, enseñar la diferencia entre los fármacos (aliviadores para las crisis y controladores como mantenimiento).
 - Conseguir dominar determinadas técnicas y habilidades: dominar las técnicas de inhalación y el manejo del FEM, dominar o controlar algunas situaciones diarias como la actividad deportiva o el estrés.

TABLA 1. Las evidencias (nivel I) sobre educación del asma.

- La educación es un componente terapéutico fundamental para el automanejo del asma.
- La intervención educativa en pacientes asmáticos que incluye programas cuyo objetivo es el automanejo, basándose en metas pactadas, mejora los resultados en salud, el uso de recursos sanitarios y los costes.
- La disponibilidad de un plan de acción por escrito, junto con la adquisición de conocimiento, habilidades y la existencia de revisiones periódicas constituyen la forma más efectiva de las intervenciones educativas.
- Una herramienta educativa fundamental es la provisión a los pacientes de planes de acción individualizados por escrito, bien basado en síntomas o en la medición del FEM (flujo espiratorio máximo).
- Los planes de acción más efectivos son los que contemplan los 4 elementos: uso del mejor valor personal del FEM, permitir la modificación de las dosis de corticoides inhalados de base, permitir el uso precoz de corticoides orales, definir cuándo solicitar ayuda médica.

Extraído de An Pediatr (Barc). 2007; 66: 496-517.

- Asumir actitudes, comportamientos y estilos de vida positivos: expresar y participar de las vivencias en relación a su enfermedad, entrenar en el automanejo guiado con un plan de acción escrito, posibilitar la toma de decisiones autónomas (autocontrol), gestionar su enfermedad en armonía con sus actividades y proyectos, desarrollar comportamientos de prevención de las exacerbaciones en situaciones de riesgo.
- Aumentar la satisfacción personal y la confianza en el profesional sanitario así como en el tratamiento.
- Disminuir costes.

El éxito del programa educativo dependerá de la motivación tanto del paciente/familia, como de los profesionales sanitarios e implicará los siguientes factores⁽⁹⁻¹²⁾:

- Pacientes/familia:
 - Conocimientos, experiencias, expectativas y creencias sobre el asma.
 - Fase de adaptación: el diagnóstico reciente conlleva mayor interés.
 - Vulnerabilidad: a mayor gravedad, mayor motivación y mejores resultados, que se perciben a los 6 meses y son evidentes a los 12 meses del inicio del plan educativo.
- Profesionales sanitarios:
 - Grado de conocimientos.
 - Percepción del beneficio de la intervención.
 - Disponibilidad de tiempo y recursos en la consulta.

METODOLOGÍA DEL PROGRAMA EDUCATIVO

El programa educativo completo debe estar bien estructurado y contener los objetivos y actividades a

realizar por el educador, el número y periodicidad de las sesiones, la metodología de entrevista clínica motivacional y un registro de seguimiento.

Según el Proceso Asistencial Integrado (PAI), publicado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía en 2013, se recomiendan un mínimo de 3 sesiones educativas que se desarrollarán durante los 6 primeros meses del diagnóstico. Comenzarán en el momento del diagnóstico y se harán de forma secuencial, progresiva, con refuerzos para evitar los olvidos y aprovechando cualquier contacto para mejorar o ampliar los aspectos educativos. En ellas, el médico inicia los puntos clave sobre diagnóstico y tratamiento y, posteriormente, el personal de enfermería refuerza y amplía el resto de contenidos (Tablas 2 y 3). A estas les seguirá una consulta programada de seguimiento en función de la gravedad del asma y la adherencia, cuyo objetivo es garantizar el cumplimiento de los objetivos acordados en relación a calidad de vida y control del asma. En caso de exacerbación y/o mal control, se ofrecerá una consulta denominada a demanda en crisis⁽¹²⁾. El alta en seguimiento se dará a aquellos pacientes que permanezcan asintomáticos, con función pulmonar normal y sin tratamiento de fondo al menos durante dos años.

GUÍA DE CONTENIDOS PARA EL PROGRAMA EDUCATIVO

Un programa educativo en asma debe permitir adquirir destreza en las siguientes habilidades:

Información general sobre el asma y su tratamiento

Este apartado debe incluir información clara y concisa acerca de qué es el asma, cuáles son sus síntomas, cómo se debe reconocer una crisis de asma, qué situaciones pueden desencadenar crisis y qué acti-

TABLA 2. Consulta programada de nuevo diagnóstico. Objetivos del paciente.

| Vísita | Objetivos del paciente y/o cuidador |
|--------|---|
| 1º | <ul style="list-style-type: none"> • Conocer qué es el asma (identificar síntomas y factores desencadenantes, diferenciar tratamiento preventivo y sintomático, uso correcto de inhaladores, registro del diario de síntomas) • Aceptar el diagnóstico de asma |
| 2º | <ul style="list-style-type: none"> • Reconocer síntomas de empeoramiento del asma e inicio de una crisis • Autocontrol de síntomas según plan escrito individualizado • Conocer los valores de FEM que indican deterioro de función pulmonar si lo utiliza • Mantener buena adherencia al tratamiento |
| 3º | <ul style="list-style-type: none"> • Valoración final de conocimientos y habilidades adquiridos • Entrenar en el manejo del plan de acción según síntomas y/o FEM |

TABLA 3. Consulta programada de nuevo diagnóstico. Actitud del educador.

| Vísita | Actitud del educador |
|--------|--|
| 1º | <ul style="list-style-type: none"> • Explicar en qué consiste el asma, así como indagar en las expectativas del paciente sobre la misma • Enseñar a reconocer los síntomas y posibles desencadenantes • Recomendar espacio libre de humos • Valoración específica de exposición a alérgenos • Explicar la función de los fármacos prescritos y las distintas posibilidades de tratamiento • Instruir una técnica inhalatoria correcta de los fármacos elegidos • Entregar y explicar los documentos del programa educativo (diario de síntomas, plan de acción...) y cumplimentación de cuestionarios de calidad de vida (AQLQ, ACT) previos a la actividad |
| 2º | <ul style="list-style-type: none"> • Responder posibles dudas no resueltas en la visita anterior • Valoración clínica desde la última visita: síntomas nocturnos, diurnos, con el ejercicio, consultas a urgencias o ingresos hospitalarios • Comprobar técnica inhalatoria • Fomentar la prevención del asma en el ejercicio • Reevaluar el plan de acción escrito y comprobar que se ha entendido con claridad • Enseñar la técnica de medición de FEM, así como el significado de los valores registrados • Realizar espirometría si está indicada • Valorar adherencia al tratamiento y satisfacción del manejo de los síntomas |
| 3º | <ul style="list-style-type: none"> • Analizar el impacto en la calidad de vida que han supuesto los cambios adoptados desde la última visita • Resolver posibles cuestiones o preocupaciones antes no resueltas • Comprobar el manejo correcto del documento diario de síntomas y FEM • Comprobar de nuevo adherencia al tratamiento • Valorar satisfacción del manejo de la enfermedad • Nueva cumplimentación de cuestionarios de calidad de vida para evaluar la actividad |

tudes terapéuticas se deben adoptar⁽¹³⁾. Es importante insistir en la cronicidad del asma, ya que facilitará la comprensión del paciente de que necesitará un tratamiento prolongado incluso en los períodos libres de sintomatología. Los enfermos deberán conocer la diferencia entre inflamación y broncoconstricción y deben ser adiestrados en identificar los síntomas propios de la enfermedad y los derivados de los efectos secundarios de los fármacos utilizados^(2,7).

Plan de acción por escrito

El paciente debe recibir un informe por escrito en el que el profesional sanitario refleje el tratamiento

habitual que el paciente tomará, cuándo y cómo incrementar este tratamiento, en qué casos debe acudir al hospital y las medidas a tomar en caso de pérdida grave del control del asma⁽¹⁴⁾. Los planes de autotratamiento deben ser sencillos de seguir y deben estar pactados por el médico y el paciente (Fig. 2).

Diario de registro de síntomas/FEM

En el plan de autocontrol, todo asmático debería tener un medidor de FEM en su domicilio. El registro diario estaría reservado fundamentalmente para los pacientes con asma grave, algunos moderados (sobre todo cuando se realizan descensos en el escalón

PLAN DE ACCIÓN POR ESCRITO

Centro de Salud:
Nombre del paciente:
Fecha:
Mi mejor valor de FEM es: _____

A. Tratamiento habitual en asma controlada

1. Tomar diariamente:
2. Antes del ejercicio tome:

B. Cuando debe incrementar su tratamiento

1. Valoración del grado de control de su asma:

| | | |
|--|----|----|
| ¿Tiene más de dos veces al día síntomas de asma? | No | Sí |
| ¿Su actividad o ejercicio físico se encuentra limitado por el asma? | No | Sí |
| ¿Le despierta el asma por la noche? | No | Sí |
| ¿Necesita tomar su broncodilatador más de dos veces al día? | No | Sí |
| ¿Si utiliza su medidor de flujo (FEM), los valores son inferiores a _____? | No | Sí |

Si ha respondido "Sí" en tres o más de la preguntas su asma no se encuentra bien controlada y es necesario aumentar su tratamiento habitual.

Puntuación cuestionarios ACT o CAN: _____

2. Cómo se incrementa el tratamiento:

Aumente su tratamiento de la manera siguiente y valore su mejora diariamente, haciendo además un registro del diario de síntomas y/o FEM:
Mantenga este tratamiento durante _____ días (especifique el número).

3. Cuándo debe pedir ayuda al médico/hospital:

Llame a su médico/hospital _____ (dar los números de teléfono)
Si su asma no mejora en _____ días (especificar el número), acudir al médico.
_____ (líneas de instrucciones complementarias).

4. Emergencia. Pérdida grave del control de su asma:

Si tiene intensos ataques de ahogo y sólo puede hablar con frases cortas o si tiene que utilizar su broncodilatador de rescate o alivio cada 4 horas y no mejora, debe seguir estos pasos:

- Inhale de 2 a 4 pulsaciones de _____ (broncodilatador de rescate).
- Tome _____ mg de _____ (glucocorticoide oral).
- Acuda a su médico o un servicio de urgencias o llame al 112.
- Continúe usando su _____ (broncodilatador de rescate) hasta que consiga la ayuda médica.

Extraído del PAI de Asma. Consejería de Salud 2013.

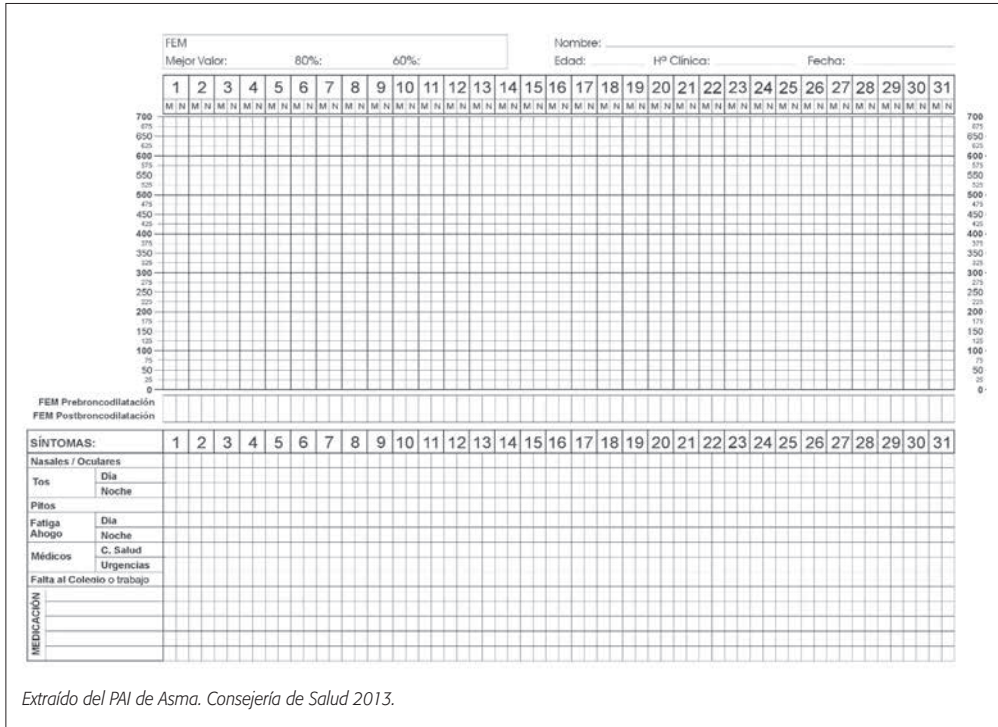
Figura 2. Plan de acción por escrito.

terapéutico), pacientes con asma de riesgo vital y en enfermos con mala percepción de sus síntomas asmáticos⁽¹⁵⁾. En la figura 3 se muestra la ficha de registro de síntomas y FEM que se propone en el PAI de Asma antes mencionado.

Medidas de control ambiental y reconocimiento de desencadenantes

Se debe informar a los pacientes y a sus familias sobre las medidas a tomar para disminuir el riesgo de exacerbaciones, entre las que se encuentran el consejo antitabaco, la evitación de compuestos químicos, humos y olores irritantes, la exposición a temperaturas extremas o cambios bruscos de tempe-

ratura y la toma de determinados fármacos y aditivos (beta-bloqueantes, AINEs, IECAs, sulfitos). Con respecto al ejercicio físico, se debe evitar su realización cuando la temperatura ambiental sea muy baja o en caso de infección respiratoria. En caso necesario, los síntomas de asma de esfuerzo se deben prevenir con el uso previo de un beta 2 agonista inhalado⁽¹⁶⁾. En el caso de que existan desencadenantes específicos de asma (pólenes, ácaros, hongos, mascotas) se recomiendan medidas de evitación alérgica que, si bien han sido consideradas inefectivas por algunos autores, existen trabajos que demuestran su utilidad para disminuir la morbilidad cuando se aplican de una forma estructurada^(1,16).



Extraído del PAI de Asma. Consejería de Salud 2013.

Figura 3. Documento diario de síntomas y FEM.

Uso correcto de inhaladores

Un programa educativo de asma debe incluir el entrenamiento para la correcta utilización de los fármacos inhalados. En la medida de lo posible, el paciente debe poder elegir el sistema de inhalación y utilizará, de acuerdo con su médico, el más adecuado para tomar los diferentes medicamentos prescritos.

Información sobre uso y utilidad de medicamentos

El educador en asma debe explicar que para el tratamiento de esta enfermedad existen dos tipos de medicamentos: broncodilatadores (que relajan la musculatura lisa bronquial e intentan disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida) y antiinflamatorios (que controlan la inflamación existente en el bronquio). Es muy importante que el paciente conozca y sea capaz de diferenciar entre fármaco rescatador de síntomas a corto plazo y fármaco controlador de la enfermedad a largo plazo. Además, el educador es responsable de informar a los asmáticos sobre el uso y utilidad de los fármacos que su médico le haya prescrito⁽¹⁷⁾.

Información sobre manejo, uso y utilidad de medidores de FEM

Los medidores de FEM son aparatos que miden la fuerza con que el aire es expulsado de los pulmones y, explicando su uso de forma clara para que el paciente lo utilice de forma correcta, son una herramienta muy útil para diseñar el mejor plan de control de asma en domicilio⁽¹⁸⁾.

Información sobre el control de las descompensaciones de asma en domicilio

El paciente asmático debe ser capaz de modificar su tratamiento según las instrucciones recibidas por el equipo educador y conocer las situaciones en las que acudirá a Urgencias (ataque repentino de asma, no respuesta a medicación de rescate, disnea de mínimos esfuerzos, caída del FEM a menos del 30% de su mejor registro personal, desmayo o miedo con sensación de muerte inminente, empeoramiento de los síntomas a pesar de haber ajustado la dosis de fármacos según el plan de acción escrito,

frecuencia respiratoria mayor de 35 respiraciones por minuto o frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos por minuto)^(13,19).

COMUNICACIÓN EN EL ÁMBITO SANITARIO

La comunicación interpersonal es la principal herramienta para intercambiar información entre el médico y el paciente, sin la que la puesta en marcha de programas educativos no sería posible. Estudios realizados establecen que, aproximadamente un 40% de los pacientes, no se adhieren al tratamiento debido a una deficiente relación con los profesionales sanitarios⁽²⁰⁾.

En la comunicación hay que distinguir tres objetivos: 1) creación de una buena relación interpersonal, centrada en la empatía, el respeto, la autenticidad, la aceptación mutua y la cordialidad; 2) intercambio de información, en la que el paciente es experto en algunas áreas (síntomas, preferencias, preocupaciones) y el médico lo es en otras (la enfermedad, el tratamiento); y 3) toma de decisiones médicas compartida, desterrando el modelo tradicional paternalista y pasando a un modelo en el que el enfermo es el centro y protagonista principal⁽²¹⁾.

Desde hace unos años, el modelo de asistencia centrado en el paciente se ha impuesto frente al basado en la tecnología y centrado en la enfermedad. En este modelo se tienen en cuenta las expectativas del enfermo, sus creencias y preocupaciones, así como la comprensión de sus circunstancias personales. La capacidad de informar sobre aspectos de la enfermedad y la de conseguir acuerdos para la toma de decisiones conjuntas son también elementos importantes de este tipo de atención. Como señala Irwin, las tres "C" (comunicación, asistencia continuada y concordancia) deberían constituir elementos básicos en el manejo del asma⁽²²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institute of health, National Heart, Lung and blood institute; Update 2014.
- Guía Española del manejo del Asma (GEMA 4.0). Versión 2015.
- Cano-De La Cuerda R, Useros-Olmo AI, Muñoz-Hellín E. Eficacia de los programas de educación terapéutica y de rehabilitación respiratoria en el paciente con asma. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 600-6.
- British guideline of management of asthma (SIGN Update January 2012). A national clinical guideline. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible en: www.brit-thoracic.org.uk.
- National Institutes of Health. National Asthma Education and Prevention Program Expert Report 3 (NAEP EPR-3). Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2015. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/Asthma-Needs-Assessment-Report.pdf.
- Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. Respir Med. 2007; 101: 481-9.
- Ernst P, Fitzgerald JM, Spier S. Canadian Asthma Consensus Conference Summary of recommendations. Can Respir J. 1996; 3: 89-100.
- Korta- Murua J, Valverde- Molina J, Praena-Crespo M, Figuerola-Muleta J, Rodríguez-Fernández-Oliva CR, Rueda-Esteban S. La educación terapéutica en el asma. An Pediatr (Barc). 2007; 66: 496-517.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood Bauman A, et al. Educación para el autocuidado y examen médico regular para adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd.
- Powell H, Gibson PG. Opciones para la educación sobre el autocuidado para los adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 1. Oxford: Update.
- Partridge MR. Patient education. En: O'Byrne P, Thomsen NC, editores. Manual of asthma management. WB Saunders; 1995. p. 378-92.
- Proceso asistencial integrado. Asma. Sevilla: Consejería de Salud; 2013.
- Ignacio-García JM, Palacios-Gómez L. La educación en pacientes con asma y EPOC. En: Soto-Campos JG, ed. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología, 2ª ed. Sevilla: Neumosur; 2010. p. 395-402.
- Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax. 2004; 59: 94-9.
- Barnes PJ. Blunted perception and death from asthma. N Engl J Med. 1994; 330: 1383-4.
- Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (1): CD000326.
- Juniper EF, Guyatt GH, Willian A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease specific Quality of Life Questionnaire. J Clin Epidemiol. 1994; 47:81-7.
- López-Viña A, del Castillo-Arévalo F. Influence of peak expiratory flow monitoring on as asthma self-management education programme. Respir Med. 2003; 97: 872-81.
- Cano-Fuentes G, Dastis-Bendala C, Morales Barroso I, et al. Ensayo clínico aleatorio para evaluar la eficacia de una intervención educativa desarrollada en atención

- primaria sobre asmáticos adultos. *Aten Primaria*. 2014; 46: 117-39.
20. León-Rubio JM, Jiménez-Jiménez C. *Psicología de la salud: Asesoramiento al profesional de la salud*. Sevilla: Secretariado de recursos audiovisuales y nuevas tecnologías; 1998.
21. Ong LM, De Haes JC, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: A review of the literature. *Soc Sci Med*. 1995; 40: 903-18.
22. Irwin RS, Richardson ND. Patient-focused care: Using the right tools. *Chest*. 2006; 130(Suppl): 73S-82S.

Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño

F. Campos Rodríguez, N. Reyes Núñez, J. Hilares Vera, J. Santos Morano

CONCEPTO, DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL SAHS

El Documento Nacional de Consenso define el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) como *“un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño”*⁽¹⁾. Por tanto, el concepto de SAHS se fundamenta en dos elementos claves, por un lado los eventos respiratorios nocturnos que caracterizan la enfermedad (cuyas definiciones se muestran en la tabla 1) y, por otro, las consecuencias derivadas de dichos eventos. Su cuantificación se realiza mediante el Índice de Alteración Respiratoria (IAR) o el Índice de Apneas-Hipopneas (IAH). El IAR es el sumatorio de apneas, hipopneas y esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM), dividido por el número de horas de sueño. El IAH es el término habitualmente más utilizado en la literatura, aunque no es estrictamente equivalente al IAR, ya que solo incluye las apneas e hipopneas. Sin embargo, la tendencia actual es a considerar los ERAM como hipopneas, por lo que IAR e IAH serían sinónimos⁽²⁾.

Un IAH ≥ 5 se considera “excesivo” o “anormal”, y en presencia de síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas confirma el diagnóstico de SAHS. Sin embargo, y aunque esta definición se basa en la presencia de clínica asociada, la demostración de efectos adversos cardiovasculares

en individuos asintomáticos ha llevado a plantear que el diagnóstico de SAHS debe establecerse también en pacientes con IAH elevado, aun en ausencia de síntomas, como lo define la Academia Americana de Medicina del Sueño (AAMS)⁽³⁾. Estas definiciones, sin embargo, presentan numerosas limitaciones. La principal es la elección de un IAH (o IAR) de 5/hora como límite de la normalidad. Este umbral se estableció arbitrariamente sobre cohortes de varones de mediana edad, por lo que es discutible que sea aplicable a otras poblaciones como mujeres, niños o ancianos. Por otro lado, la definición y la clasificación de SAHS no tienen en cuenta aspectos que podrían ser relevantes como el grado de desaturación asociada, la duración de los eventos, o la desestructuración del sueño. En la tabla 2 se detallan los criterios exigidos por SEPAR y AAMS para el diagnóstico de SAHS. La clasificación de la gravedad del SAHS se establece en base al IAH global de la siguiente manera: 1) SAHS leve: IAH 5-14,9; y 2) SAHS moderado: IAH 15-29,9, y SAHS grave: IAH ≥ 30 .

EPIDEMIOLOGÍA

Tradicionalmente se ha considerado que el SAHS afecta al 4% de hombres y 2% de mujeres de la población general. Estos datos se basan en un estudio de la cohorte americana de Wisconsin realizado a principios de la década de los 90, por lo que están desfasados. De hecho, una estimación actualizada de esta misma cohorte eleva la prevalencia de SAHS (definido como IAH ≥ 5 asociado a excesiva somnolencia diurna o IAH ≥ 15) a un 13% de hombres y 6%

TABLA 1. Definiciones de los principales eventos respiratorios recomendadas por la Sociedad Española de Neumología (SEPAR).

| Documento Nacional de Consenso y Normativa SEPAR ^(1,2) | |
|---|---|
| Apnea obstructiva | Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales |
| Apnea central | Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales |
| Apnea mixta | Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo |
| Hipopnea | Reducción discernible (> 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración o una notoria disminución del sumatorio toracoabdominal que se acompaña de desaturación \geq 3% y/o un microdespertar en el EEG |
| Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM)* | Período > 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (idealmente detectado por un incremento progresivo de la presión esofágica) que acaba con un microdespertar (sin reducción evidente de la amplitud del flujo –criterio de hipopnea–). También puede detectarse por periodos cortos de limitación del flujo (aplanamiento de la señal de la sonda nasal o reducciones del sumatorio toracoabdominal) acompañados de un microdespertar |

*La normativa SEPAR 2010 recomienda considerar los ERAM como hipopneas.

TABLA 2. Criterios exigidos para la definición de SAHS por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y la Academia Americana de Medicina del Sueño.

| | Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ⁽²⁾ | Academia Americana de Medicina del Sueño (AAMS) ⁽³⁾ |
|-----------------|---|--|
| Definición SAHS | IAR > 5 asociado al menos a uno de los siguientes criterios: a. Excesiva somnolencia diurna no explicada por otras causas b. Dos o más de las siguientes: – Crisis asfícticas repetidas durante el sueño – Despertares frecuentes durante el sueño – Percepción del sueño como no reparador – Cansancio o fatigabilidad durante el día – Dificultad de concentración | IAR > 5 asociado al menos a uno de los siguientes criterios: a. Excesiva somnolencia diurna no explicada por otras causas b. Dos o más de las siguientes: – Crisis asfícticas repetidas durante el sueño – Despertares frecuentes durante el sueño – Percepción del sueño como no reparador – Cansancio o fatigabilidad durante el día – Dificultad de concentración IAR \geq 15 independientemente de la sintomatología |

SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño; IAR: índice de alteraciones respiratorias.

de mujeres⁽⁴⁾. Esto supondría que entre 2.500.000 y 5.000.000 personas en nuestro país tendrían un SAHS, de los cuales, más de la mitad no están diagnosticados.

FISIOPATOLOGÍA

El SAHS se caracteriza por episodios repetidos de colapso de la VAS durante el sueño. Esta obstrucción ocurre a nivel de la faringe, que es una zona especialmente colapsable al carecer de anclajes rígidos. Durante el sueño, la permeabilidad de la VAS se basa en un equilibrio entre las presiones negativas

inspiratorias que tienden a colapsarla y los músculos dilatadores faríngeos (fundamentalmente geniogloso) que la mantienen permeable. El SAHS se produciría como consecuencia de un desequilibrio entre estas fuerzas^(1,2,5).

Predisposición anatómica

Todos los factores que reducen el calibre de la VAS provocan un incremento de la resistencia al flujo, presiones inspiratorias más negativas y mayor tendencia al colapso. Las anomalías craneofaciales (retrognatia,

micrognatia), el incremento de los tejidos blandos faríngeos (hipertrofia amigdalara o adenoidea, pólipos, etc.), la obstrucción nasal, o el depósito de grasa en las paredes laterales de la faringe que ocurre en la obesidad provocarían una reducción del calibre de la VAS. En la obesidad, la disminución de los volúmenes pulmonares compromete aún más el calibre de la VAS.

Factores funcionales relacionados con el sueño

1. Musculares

Durante el sueño, especialmente durante la fase REM, disminuye fisiológicamente la actividad de los músculos dilatadores de la VAS. Esto conlleva que las presiones negativas inspiratorias deban ser contrarrestadas por unos músculos faríngeos hipotónicos.

2. Sensibilidad del centro respiratorio

Durante el sueño, debido a la pérdida de algunos reflejos que actúan en vigilia, el centro respiratorio es más inestable (sobre todo en fase REM) y se producen fluctuaciones fisiológicas de la ventilación. El principal modulador de la activación/inhibición del centro respiratorio durante el sueño son los niveles de CO₂ detectados por los quimiorreceptores. La inestabilidad del control ventilatorio, junto a la alteración de los quimiorreceptores que regulan la actividad de los músculos faríngeos y respiratorios, favorecería a su vez el colapso de la VAS.

Se precisa la conjunción de una VAS anatómicamente predispuesta, cierta inestabilidad en el control de la respiración propia del sueño, y una ineficaz compensación de los músculos dilatadores, para la aparición de un SAHS.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar SAHS son la obesidad, la edad y el género masculino^(2,5).

Obesidad

La obesidad es el principal factor de riesgo modificable para padecer SAHS. El 80% de los pacientes SAHS son obesos (índice de masa corporal [IMC] \geq 30 kg/m²). Existe una correlación lineal entre el incremento de peso y el IAH: por cada 10 kg de incremento de peso se dobla la probabilidad de padecer

SAHS. Sin embargo, más importante que el IMC es la distribución de la grasa corporal, y así, la obesidad central, medida por el perímetro del cuello o el índice cintura/cadera, se correlaciona mejor con la gravedad del SAHS que el IMC.

Edad

La prevalencia del SAHS se incrementa con la edad de forma lineal, de forma que el > 50% de los pacientes mayores de 65 años tiene un IAH > 5. Existen dos teorías que intentan explicar esta elevada prevalencia, una que lo considera un sesgo de selección, es decir, que los casos detectados a edades avanzadas serían supervivientes resistentes a las consecuencias del SAHS, y otra que defiende que este aumento del IAH sería un reflejo del propio envejecimiento y de una mayor inestabilidad de la VAS.

Sexo

La prevalencia de SAHS es 2-3 veces superior en hombres que en mujeres, si bien tiende a igualarse tras la menopausia. La diferente distribución de la grasa corporal (más central en hombres y más periférica en mujeres) así como el componente protector hormonal serían los principales responsables de estas diferencias⁽⁶⁾.

Otros

Otros factores relacionados con la aparición o agravamiento del SAHS son: el tabaco (por edema e inflamación de la VAS), el alcohol (favorece el edema de la VAS y deprime la respiración), los fármacos sedantes y relajantes musculares (relajan la musculatura de la VAS, dificultan los despertares y deprimen la respiración), la posición supina, factores anatómicos que reducen el calibre de la VAS (*ver apartado Predisposición anatómica*), predisposición genética, y diversas enfermedades y condiciones médicas como el embarazo, hipotiroidismo, acromegalia, síndrome de Down y la insuficiencia renal crónica.

CLÍNICA

Síntomas y signos

La tríada clásica asociada al SAHS consiste en ronquido estruendoso, pausas respiratorias observadas por la pareja y excesiva somnolencia diurna (ESD)⁽⁵⁾. Además, los pacientes con SAHS pueden presentar

TABLA 3. Síntomas, signos y exploración física del paciente con SAHS.

| Síntomas nocturnos | Síntomas diurnos | Exploración física |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ronquidos estruendosos • Apneas observadas • Despertares asfícticos • Movimientos anómalos • Despertares frecuentes • Nicturia • Pesadillas • Sueño agitado • Insomnio • Reflujo gastroesofágico | <ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia diurna excesiva • Sensación de sueño no reparador • Cansancio crónico • Cefalea matutina • Irritabilidad • Depresión • Dificultad de concentración • Pérdida de memoria • Déficit cognitivo, deterioro intelectual • Impotencia, pérdida de libido | <ul style="list-style-type: none"> • Variables antropométricas (IMC, perímetro del cuello, cintura y cadera) • Distancia hioides-mandíbula (cuello corto) • Exploración ORL básica <ul style="list-style-type: none"> – Obstrucción nasal – Hipertrofia de amígdalas o úvula – Paladar blando largo – Clasificación de Mallampati – Examen del maxilar y mandíbula (retromicrognatia) – Calidad de la mordida • Auscultación cardiorrespiratoria • Toma de presión arterial |

IMC: índice de masa corporal, expresado en kg/m²; ORL: otorrinolaringológico.

numerosos síntomas que se enumeran en la tabla 3. Hay que tener en cuenta que la clínica asociada al SAHS es muy inespecífica y muchos de los síntomas pueden estar motivados por otras patologías diferentes. En la actualidad se reconocen diferentes fenotipos de SAHS, que van desde el típico paciente obeso, varón, con síntomas típicos, hasta pacientes muy poco sintomáticos que presentan un SAHS grave con repercusión cardiovascular. Finalmente, los síntomas típicos del SAHS se han descrito en pacientes varones de edad media, por lo que la presentación clínica varía en otras poblaciones, como mujeres o ancianos.

Exploración física

Aunque no permite establecer el diagnóstico, sí ayuda a excluir otras enfermedades o detectar factores predisponentes. En la tabla 3 se indica la exploración básica de un paciente con sospecha de SAHS.

CONSECUENCIAS

Somnolencia diurna excesiva (SDE), calidad vida y accidentalidad

La SDE es la consecuencia más reconocida y aceptada del SAHS, constituyendo un síntoma clave a la hora de establecer la sospecha y de indicar el tratamiento en esta enfermedad. La SDE se explica por la desestructuración del sueño y la hipoxia intermitente (HI) asociada a las apneas. Un análisis más detallado de la SDE se realiza en otro capítulo de este libro. La fragmentación del sueño y la HI también pueden dar lugar a otra serie de consecuencias, como sueño poco reparador, cansancio diurno, fatigabilidad, dificultad de concentración

y atención, cefalea matutina, pérdida de la libido, impotencia, deterioro cognitivo, y depresión^(2,5). Actualmente disponemos de suficiente evidencia para afirmar que los pacientes SAHS tienen peor calidad de vida respecto a sujetos sin esta patología. Los conductores con SAHS tienen con frecuencia episodios de sueño al volante y más de un 30% reconoce haberse quedado dormido conduciendo en alguna ocasión. Se ha demostrado que el padecer SAHS aumenta entre 3 y 7 veces el riesgo de sufrir un accidente de tráfico respecto a la población general, tratándose habitualmente de accidentes más graves⁽⁷⁾. También se encuentra aumentado el riesgo de accidentes laborales.

Consecuencias cardiovasculares, metabólicas e inflamatorias

1. Mecanismos intermedios de daño cardiovascular en el SAHS

La patogénesis del daño vascular en el SAHS es aún poco conocida, pero parece tratarse de un proceso multifactorial y sistémico. Cada episodio de apnea provoca 3 consecuencias inmediatas: 1) presión intratorácica muy negativa, debido a los esfuerzos respiratorios realizados contra una VAS cerrada; 2) microdespertares (*arousals*) que permiten restablecer la ventilación; y 3) HI provocada por la desaturación y posterior reoxigenación brusca con cada apnea. Estas consecuencias inmediatas ponen en marcha una pléyade de mecanismos intermedios vasculares, metabólicos e inflamatorios que, al interactuar entre sí y con otros factores de riesgo, dan lugar a diversas enfermedades cardiovasculares (Fig. 1)⁽⁸⁾.

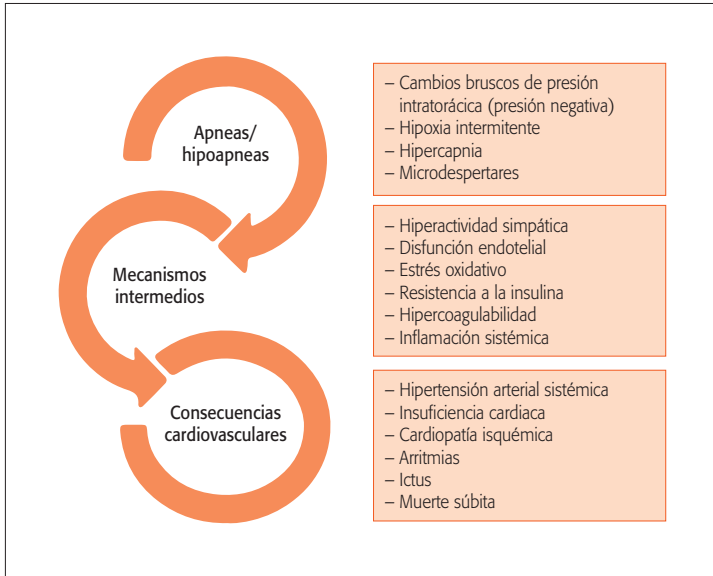


Figura 1. Consecuencias inmediatas y mecanismos intermedios de enfermedad cardiovascular en el SAHS.

2. Consecuencias metabólicas del SAHS

Uno de los principales problemas que encontramos a la hora de analizar las consecuencias metabólicas y, en general, cardiovasculares del SAHS es la dificultad de determinar si son causados por el SAHS o por la obesidad asociada. La obesidad induce un estado de inflamación sistémica de bajo grado que podría por sí misma explicar muchas de estas alteraciones.

En pacientes con SAHS se ha descrito la elevación de citocinas inflamatorias como la proteína C reactiva, interleucina-6 y TNF- α , así como alteraciones en hormonas producidas por el tejido adiposo, como la leptina o la adiponectina, lo que sugiere que el SAHS se asociaría a un estado de inflamación sistémica⁽⁶⁾. El 50-80% de los pacientes SAHS presentan síndrome metabólico, por lo que se ha postulado que el SAHS podría ser un factor de riesgo para el desarrollo del mismo. En el SAHS existe una alteración del metabolismo glucosado, manifestado por una mayor tendencia a la resistencia insulínica, incluso en pacientes no obesos. Cada vez existen más datos que sugieren que el SAHS es un factor de riesgo independiente para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo⁽⁹⁾. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el grado de hipoxia nocturna se asocia a un peor control glucémico medido por los niveles de hemoglobina glicosilada.

3. Consecuencias cardiovasculares del SAHS

Hipertensión arterial sistémica (HTA)

La HTA es la consecuencia cardiovascular del SAHS más unánimemente aceptada, como queda reflejado en diversas guías y normativas sobre HTA. Aproximadamente el 30% de los hipertensos presentan SAHS y, a la inversa, el 50% de los SAHS son hipertensos. Disponemos de suficiente evidencia científica para afirmar que el SAHS es un factor de riesgo independiente para desarrollar HTA, existiendo además un efecto dosis-respuesta, con mayor incidencia de HTA a medida que aumenta la gravedad del SAHS⁽¹⁰⁾. Una de las causas fundamentales que explican esta asociación es la hiperactividad simpática mantenida. Más estrecha aún es la relación entre SAHS y HTA resistente, encontrándose en este grupo específico de hipertensos una prevalencia de SAHS que oscila entre el 71-83%.

Otras consecuencias cardiovasculares del SAHS

La prevalencia de SAHS es elevada (50-70%) en pacientes que han sufrido un episodio de ictus, y más aún en pacientes con ictus recurrentes (74%). Diferentes estudios han encontrado que el padecer SAHS aumenta entre 2 y 3 veces el riesgo de sufrir un ictus, con un incremento de incidencia del 36% por cada 10 puntos de aumento en el IAHS⁽¹¹⁾. Ante estos datos,

la *American Heart Association* recomienda valorar la realización de un estudio de sueño en pacientes que han sufrido un ictus. A la inversa, el ictus también puede originar apneas tanto centrales (por lesión de centros respiratorios) como obstructivas (por afectación de la musculatura dilatadora faríngea), si bien parece que los eventos centrales suelen reducirse pasados varios meses del ictus.

La prevalencia de SAHS en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) es el doble que en población general, y hasta el 70% de pacientes ingresados por CI aguda padecen SAHS no diagnosticado. Aunque algunos estudios prospectivos han observado que los pacientes con SAHS tienen mayor riesgo de desarrollar CI e infarto de miocardio que el grupo control, otros trabajos, incluido un metaanálisis con más de 8.000 participantes, no han encontrado que el SAHS aumente el riesgo de CI (odds ratio 1,56, IC95% 0,83-2,91)⁽¹¹⁾. El SAHS también puede influir en la función cardíaca por el aumento de la postcarga y la precarga que inducen las presiones negativas intratorácicas generadas durante las apneas. No está claro si esto sería suficiente para provocar fallo cardíaco en un corazón sano, pero sí que podría empeorar una insuficiencia cardíaca preexistente.

El 50% de los SAHS presentan trastornos del ritmo cardíaco, sobre todo bradiarritmias provocadas por estimulación vagal secundaria a la hipoxemia. Si bien no se ha podido demostrar asociación con arritmias letales, los sujetos con SAHS fallecen más durante la noche respecto a población control sin este problema (46% vs. 26%). Varios trabajos han encontrado que el SAHS grave y la hipoxia nocturna se asocian a mayor riesgo de padecer fibrilación auricular o recurrencia de la misma tras cardioversión.

SAHS y mortalidad cardiovascular

La evidencia disponible sugiere que el SAHS grave (IAH \geq 30) podría incrementar el riesgo de muerte cardiovascular. Dos series poblacionales de 1.522 y 6.441 sujetos y seguimiento de 18 y 8,2 años han demostrado que los sujetos con SAHS grave presentan entre 1,4 y 5,2 veces más riesgo de mortalidad cardiovascular que el grupo sin SAHS^(12,13). Aunque inicialmente se sugirió que esta asociación estaría circunscrita a varones jóvenes, datos recientes indican que el SAHS grave no tratado es también un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular

en mujeres y ancianos⁽¹⁴⁾. No se dispone de evidencia actual para considerar que el SAHS leve o moderado (IAH 5-29,9) se asocie a mortalidad cardiovascular.

Asociación SAHS-cáncer

La posibilidad de que el SAHS se asocie al desarrollo o pronóstico del cáncer ha suscitado un enorme interés, atribuyéndose a la HI el mecanismo fisiopatogénico que explicaría esta relación. En un modelo de animal de melanoma se ha demostrado que la HI semejante a la que ocurre en el SAHS duplica la velocidad de crecimiento del tumor y aumenta su capacidad metastásica. En humanos, un grupo americano y otro español han encontrado una asociación entre la gravedad del SAHS y una mayor mortalidad e incidencia de cualquier tipo de cáncer^(15,16). En ambos estudios, la hipoxia nocturna como marcador de gravedad del SAHS fue un predictor más potente de los resultados finales que el IAH.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

La mejor aproximación diagnóstica es una adecuada historia clínica, que nos permita establecer la sospecha y priorizar el estudio de sueño. Ningún parámetro clínico aislado o en combinación con otros ha demostrado suficiente valor diagnóstico, por lo que incluso en presencia una clínica típica, siempre es imprescindible realizar un estudio de sueño para establecer el diagnóstico y la gravedad del SAHS.

Polisomnografía convencional (PSG) y poligrafía respiratoria (PR)

La PSG consiste en la medición de diversas variables neurofisiológicas y respiratorias, se realiza en el laboratorio del sueño de forma vigilada durante el sueño nocturno, y constituye el método de referencia para el diagnóstico de SAHS. Una explicación más detallada se realiza en otro capítulo de este libro. Sin embargo, dado que es una técnica relativamente cara, laboriosa y técnicamente compleja, se han desarrollado técnicas más simples que pueden emplearse tanto en el laboratorio del sueño como en el domicilio del paciente.

La PR consiste en la medición exclusivamente de variables cardiorrespiratorias. Una explicación más detallada se realiza en otro capítulo de este libro. Es fundamental conocer que los polígrafos de distintos fabricantes son diferentes entre sí y, por tanto, se

deben utilizar equipos que estén validados frente a PSG. La ventaja de la PR es que se puede realizar con equipos portátiles en el domicilio del paciente, siendo el estudio más representativo del sueño real. Como inconvenientes, la PR infraestima el IAH (y por tanto la gravedad del SAHS) por dos motivos: 1) el numerador (número de eventos) puede ser menor en los casos en que existan hipopneas que no se acompañen de desaturación pero sí de microdespertares, ya que estos eventos no se detectan con la PR; y 2) el denominador (tiempo) siempre estará sobrestimado, ya que se considera el tiempo de registro y no el de sueño. Además, la PR no permite valorar la estructura y calidad del sueño^(2,5). A pesar de estas limitaciones, diferentes estudios han demostrado la validez y coste-eficacia de la PR realizada en el domicilio para el diagnóstico de SAHS, por lo que hoy en día se acepta como método diagnóstico de primera elección en ciertos pacientes con sospecha de SAHS, teniendo en cuenta que debe ser interpretada por personal entrenado y el análisis debe ser manual y no automático⁽¹⁷⁾.

Estrategia diagnóstica

La estrategia diagnóstica se basa en tres puntos: 1) probabilidad pretest; 2) coexistencia de patología asociada grave; y 3) sospecha de enfermedades no respiratorias del sueño. En pacientes con moderada o alta sospecha de SAHS, sin comorbilidad grave y sin sospecha de patología no respiratoria del sueño, se puede usar la PR como técnica inicial para confirmar SAHS. En los casos con patología asociada grave o en los que se sospeche una enfermedad no respiratoria del sueño, el diagnóstico debe realizarse mediante PSG. En los casos de baja sospecha de SAHS, la PR no está validada para descartar SAHS, por lo que su uso es cuestionable y no existe consenso en la recomendación, si bien en la práctica clínica habitual se suele utilizar, sobre todo dependiendo de la disponibilidad de cada centro. Siempre que haya una moderada-alta sospecha de SAHS y la PR sea negativa, habrá que realizar una PSG posteriormente para descartar el diagnóstico^(2,5).

Oximetría y métodos supersimplificados

La oximetría nocturna típica del SAHS consiste en un patrón de desaturaciones cíclicas en dientes de sierra. La oximetría nocturna puede utilizarse como *screening* o para establecer la prioridad del estudio

de sueño, pero nunca con fines diagnósticos. En los últimos años se han desarrollado sistemas supersimplificados consistentes en un solo canal (habitualmente una cánula nasal) o bicanal (cánula + oxímetro). Estos sistemas se han desarrollado fundamentalmente para que puedan ser utilizados en Atención Primaria por personal poco experimentado. Se encuentran en proceso de validación, por lo que no se recomiendan aún para diagnóstico.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Se deben recomendar a todo paciente diagnosticado de SAHS independientemente de la gravedad y de la indicación o no de CPAP. Comprenden una serie de medidas higiénico-dietéticas, posturales y tratamientos específicos encaminados a corregir diferentes factores de riesgo (Tabla 4)^(2,5). En casos leves y moderados estas medidas pueden llegar a corregir el SAHS.

Presión positiva continua en la vía aérea superior (CPAP)

La CPAP es el tratamiento de elección en la mayoría de SAHS graves y/o sintomáticos. Consiste en aplicar una presión positiva continua a través de una interfase, habitualmente nasal. Su mecanismo de actuación es puramente ffsico, presurizando la VAS para evitar su colapso. La CPAP corrige los eventos respiratorios, las desaturaciones y los microdespertares, normalizando las alteraciones hemodinámicas que se producen durante el sueño⁽¹⁸⁾. La CPAP mejora la calidad del sueño y revierte las consecuencias derivadas de la fragmentación del sueño que presentan los pacientes SAHS, incluida la SDE. La CPAP también mejora la calidad de vida y reduce el riesgo de accidentes, tanto de tráfico como laborales. Sobre la esfera cardiovascular, corrige la hiperactividad simpática y reduce la TA en torno a 2 mmHg, siendo este efecto más intenso en pacientes con HTA resistente⁽¹⁹⁾. Menor evidencia existe sobre la capacidad de evitar las diferentes consecuencias cardiovasculares asociadas al SAHS, aunque numerosos estudios observacionales sugieren que reduciría el riesgo de ictus y la mortalidad cardiovascular^(20,21). Por todos estos argumentos, la CPAP reduce los costes sanitarios del SAHS y se considera un tratamiento coste-efectivo.

TABLA 4. Medidas generales para el tratamiento del SAHS.

| | |
|--|---|
| Pérdida de peso | <ul style="list-style-type: none"> • Recomendar una dieta hipocalórica, ejercicio físico, saludable y cambio del estilo de vida a todo paciente con IMC > 25 kg/m² |
| Medidas higiénicas del sueño | <ul style="list-style-type: none"> • Dormir un mínimo de 6 horas diarias • Procurar acostarse y levantarse siempre a la misma hora, ir a dormir solo cuando se tenga sueño • No dormir durante el día, o realizar siestas cortas • No beber alcohol, al menos cuatro horas antes de acostarse • Evitar comidas copiosas antes de acostarse • Evitar el ejercicio intenso al menos cuatro horas antes de dormir • Los diuréticos pueden alterar la calidad del sueño por lo que se debe aconsejar su toma por las mañanas |
| Tratamiento postural (no dormir boca arriba) | <ul style="list-style-type: none"> • Elevar la cabecera de la cama 30° o fijar una pequeña pelota maciza en la espalda del pijama del paciente |
| Supresión del hábito tabáquico | <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda el abandono del tabaco |
| Evitar la ingesta de sedantes | <ul style="list-style-type: none"> • Si existe insomnio, son preferibles fármacos no benzodicepínicos (trazodona, mirtazapina) |
| Tratamiento médico de las alteraciones nasales | <ul style="list-style-type: none"> • Es importante corregir la obstrucción nasal, por ejemplo, con corticoides nasales. No se recomiendan los vasoconstrictores nasales. No solo mejora el SAHS, sino también la tolerancia a CPAP • Si existe patología estructural, debe ser valorado por ORL para posible tratamiento quirúrgico (hipertrofia cornetes, desviación septal, pólipos, etc.) |
| Control de otras enfermedades asociadas | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento efectivo de hipotiroidismo, reflujo gastroesofágico, insuficiencia renal, etc. |

1. Indicación del tratamiento con CPAP

La indicación de CPAP se basa fundamentalmente en la gravedad y la clínica del SAHS. En la figura 2 se detalla el algoritmo terapéutico del SAHS.

2. Titulación de la presión eficaz^(2,22)

La presión eficaz es aquella que corrige todos los eventos nocturnos en todas las fases de sueño y posturas, mejorando la arquitectura del sueño. Este nivel de presión es distinto para cada paciente, por lo que es necesario realizar una prueba de titulación.

La titulación empírica mediante fórmula matemática no se aconseja, salvo de forma provisional, porque el IAH residual es más elevado que con otras técnicas. El patrón oro es la titulación manual mediante PSG de noche completa. Se recomienda comenzar con una presión baja, pe: 4 cm, e ir aumentando progresivamente 1 cm cada 5-10 minutos hasta corregir todos los eventos respiratorios, incluidos las limitaciones al flujo aéreo y el ronquido. La presión debe ser efectiva en REM y en supino. Una variante sería la titulación en noche partida, consistente en realizar la PSG durante al menos dos horas al principio de la noche y, si el paciente presenta un SAHS grave, aplicar CPAP en la

segunda parte de la noche. La desventaja fundamental es que el tiempo de regulación de CPAP puede resultar insuficiente.

Puesto que la titulación con PSG es laboriosa y costosa, se han desarrollado alternativas, siendo la más importante la titulación mediante CPAP inteligente (autoCPAP). Estos dispositivos tienen unos algoritmos internos que, en lugar de suministrar una presión fija, modifican la presión adaptándose a las diferentes situaciones que ocurren durante el sueño (posición, fases de sueño, etc.), por lo que podría sustituir la titulación convencional. Está demostrado que la titulación con autoCPAP durante una o varias noches en domicilio permite calcular una presión eficaz equivalente a la PSG, por lo que actualmente se considera un método de elección en muchos pacientes. No se recomienda si existe comorbilidad cardíaca o respiratoria, hipoventilación o desaturaciones importantes (ya que no podemos comprobar si la hipoxia se corrige) o cuando predominen los eventos centrales. En cualquier caso, si la titulación con autoCPAP no es adecuada, por ejemplo por fuga excesiva o IAH residual elevado, se debe realizar una titulación convencional. La presión efectiva se calcula

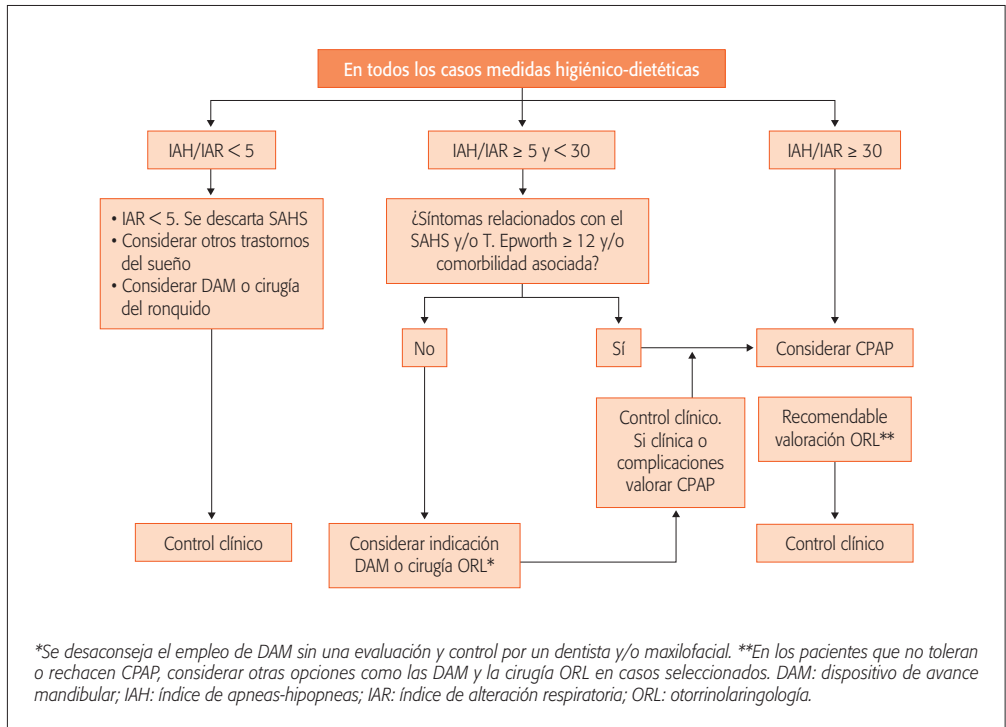


Figura 2. Algoritmo terapéutico en el SAHS.

mediante el análisis visual de la gráfica, siendo precisas al menos 5 horas válidas de registro. Se escogerá la presión mínima que, sin tener en cuenta los picos de fuga, cubra en torno al 90% de toda la gráfica de presión⁽¹⁾. Si existe fuga excesiva (> 24 L/min) durante más de un tercio de la noche, el registro no es válido.

3. Tratamiento con otras modalidades de presión positiva

Aunque la CPAP es el dispositivo más utilizado, existen otras opciones para suministrar presión positiva. Las autoCPAP contarían con la ventaja de que no precisan titulación y se adaptarían a las necesidades del paciente a lo largo del sueño. También los dispositivos binivel se han utilizado bajo la premisa de que permitirían tolerar presiones más elevadas con menos efectos secundarios. Lamentablemente, ninguna de estas opciones ha demostrado que mejore la tolerancia, la adherencia o que sea más eficaz o coste-efectiva que la CPAP, por lo que su papel en el tratamiento del SAHS queda en un lugar secundario.

4. Efectos secundarios del tratamiento con CPAP

Los efectos adversos atribuibles a la CPAP son relativamente frecuentes y pueden ocurrir en más del 50% de los casos, si bien son leves y transitorios y suelen solucionarse con medidas simples^(2,5). Entre los más frecuentes se encuentran la rinitis, obstrucción nasal, sequedad orofaríngea, fugas por boca o perimascarilla, lesiones cutáneas en la zona de apoyo de la interfase, aerofagia o claustrofobia. La adición de un humidificador con calefactor, la adecuada colocación de la interfase o el cambio a otra que se adapte mejor, combinado con una adecuada instrucción y formación del paciente, suelen solucionar la mayoría de estos problemas. El reconocimiento y corrección de estos efectos adversos es muy importante, dado que condiciona en gran medida la adherencia a largo plazo.

5. Adherencia a la CPAP

Aunque no existe unanimidad sobre las variables que predicen la adherencia a CPAP, son claves la educación sanitaria, la solución de problemas relacionados

con el tratamiento y la percepción subjetiva de mejoría clínica, en especial en casos muy sintomáticos o con grave SDE. Está demostrado que la adherencia en las primeras semanas de tratamiento predice la adherencia a largo plazo, por lo que es fundamental invertir tiempo y esfuerzo en conseguir la mejor tolerancia y cumplimiento posible en el primer mes.

Los criterios utilizados para definir una correcta adherencia a CPAP son arbitrarios y no están bien estandarizados. Como tratamiento crónico, se debe insistir a los pacientes que usen la CPAP diariamente y todas las horas de sueño. Diferentes trabajos demuestran que el cumplimiento mínimo que se asocia a mejoría sintomática es de 3-3,5 h/noche, y parece que es preciso un uso superior a 4 horas/noche para reducir las cifras tensionales o revertir las consecuencias cardiovasculares del SAHS. Está demostrado un efecto dosis-respuesta, con más mejoría de parámetros clínicos y cardiovasculares cuanto mayor es el número de horas de uso de CPAP.

Tratamientos diferentes a la presión positiva en el SAHS^(2,3)

1. Dispositivos de avance mandibular (DAM)

Se trata de unas férulas o prótesis que avanzan la mandíbula, aumentando el área de sección de la VAS y disminuyendo su colapsabilidad. Son menos eficaces que CPAP pero más que placebo, consiguiendo eliminar los eventos respiratorios en el 40% de los casos. Los pacientes respondedores presentan mejoría clínica, de la SDE e incluso de la TA similares a las obtenidas con CPAP. Suelen ser mejor tolerados que la CPAP. Las variables asociadas a éxito terapéutico con DAM son padecer un SAHS no grave, IMC bajo, género femenino, edad joven y SAHS de predominio supino. Actualmente se considera que puede ser el tratamiento de elección en el SAHS leve-moderado, especialmente en presencia de las variables antes citadas. También se podría considerar en SAHS graves y obesos que no toleren CPAP. El problema de los DAM es su escasa difusión en nuestro medio, la necesidad de disponer de odontólogos o protésicos formados, y que debe ser financiado por el propio paciente.

2. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico en el SAHS incluye un amplio abanico de técnicas entre las que se van

desde la cirugía nasal y palatofaríngea, hasta una cirugía multinivel muy agresiva. El principal problema es la falta de estudios bien diseñados y con grupo control, por lo que no disponemos de datos rigurosos sobre su eficacia. No es un tratamiento de primera elección, salvo en casos de lesiones anatómicas obstructivas graves, o no graves pero que mejoren la adaptación a la CPAP, por ejemplo la obstrucción nasal (pólipos, hipertrofia cornetes, etc.). La cirugía palatofaríngea convencional, con láser o radiofrecuencia, tiene una tasa de éxitos en el mejor de los casos del 40-50%, con posibilidad de recidiva pasados unos años.

3. Electroestimulación

Probablemente, el tratamiento más prometedor consiste en la estimulación eléctrica del nervio hipogloso que, al aumentar el tono del músculo geniogloso, contrarrestaría la tendencia al colapso de la VAS. Varios trabajos han obtenido resultados esperanzadores con esta técnica, aunque es preciso validarla en series más amplias^(2,4).

SÍNDROME DE APNEAS DEL SUEÑO CENTRALES^(2,5)

El SAHS central (SAHS-C) se define por la presencia de un IAH ≥ 5 con más del 50% de eventos centrales. Las apneas centrales se producen al caer la PaCO₂ por debajo de un umbral apneico, lo que inhibe el impulso ventilatorio y provoca una ausencia de esfuerzo respiratorio. Aunque es frecuente encontrar apneas centrales en pacientes con SAHS obstructivo, el SAHS-C es poco frecuente y supone solo el 5-10% de todos los SAHS.

El SAHS-C puede presentarse con hipercapnia diurna, debido a una alteración del control ventilatorio o de los músculos respiratorios (infartos cerebrales, síndrome de hipoventilación-obesidad, uso de opiáceos, enfermedades neuromusculares como la esclerosis lateral amiotrófica, o de pared torácica como cifoscoliosis) o con normocapnia, debido a inestabilidad transitoria del control ventilatorio (altitudes elevadas, respiración de Cheyne-Stokes [RCS], SAHS-C idiopática). Un tipo especial es el denominado SAHS complejo, que consiste en la aparición de apneas centrales durante la titulación de CPAP y que habitualmente desaparece tras varios meses con CPAP (reajuste del centro respiratorio al umbral apneico).

De todas las entidades asociadas al SAHS-C la que más interés ha despertado es la insuficiencia cardiaca. El SAHS-C y la RCS aparece en pacientes con disfunción severa de ventrículo izquierdo. En estos pacientes la congestión pulmonar estimula aferentes vagales y aumenta la ventilación minuto, con reducción de PaCO₂. A esto se une una inestabilidad del sistema respiratorio caracterizada por un aumento en la respuesta ventilatoria hipercápnica, una insensibilidad de quimiorreceptores centrales y periféricos y un umbral de despertar bajo. La presencia de SAHS-C o RCS empeora el pronóstico y aumenta la mortalidad de la insuficiencia cardiaca. El primer paso es optimizar el tratamiento cardiológico, pero si persiste el SAHS-C se puede probar tratamiento con CPAP o BIPAP. Es obligado comprobar su eficacia mediante PSG al cabo de 3 meses, ya que se ha demostrado que aquellos pacientes en los que se consigue un IAH < 15 tienen mejor supervivencia, cosa que no ocurre en aquellos otros en los que persiste un IAH > 15, por lo que en estos casos se debería suspender la CPAP. En los últimos años se ha desarrollado un nuevo sistema de presión positiva, la ventilación servo-adaptativa (ASV), precisamente para el tratamiento de pacientes con SAHS-C/RCS. Aunque se ha demostrado que la ASV corrige los eventos obstructivos y centrales y corrige la inestabilidad del centro respiratorio propia de estos pacientes, los resultados del primer estudio a gran escala y bien diseñado concluyen que la ASV en pacientes con SAHS-C e insuficiencia cardiaca aumenta la mortalidad respecto a un grupo control, por lo que actualmente no se recomienda su uso.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo Español de Sueño (GES). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41(Supl 4): 1-100.
- Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 143-56.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5: 263-76.
- Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177: 1006-14.
- Grupo de Trabajo de Sueño de NEUMOSUR. Documento de Consenso sobre el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac*. 2012; 24: 214-54.
- Campos-Rodríguez F, Masdeu-Margalef MJ, Martínez-García MA. OSA in women and pregnancy. En: Barbé F, Pépin J-L, eds. *Obstructive sleep apnoea*. Eur Respir Soc. 2015 [cited 2015 Aug 9]. p. 66-89. Disponible en: <http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/2312508X.10004514>
- Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *Cooperative Group Burgos-Santander*. *N Engl J Med*. 1999; 340: 847-51.
- Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 61-72.
- Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies: OSA and type 2 diabetes. *Respirology*. 2013; 18: 140-6.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1378-84.
- Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5: 720-8.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med*. 2009; 6: e1000132.
- Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008; 31: 1071-8.
- Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, de la Cruz-Morón I, Almeida-González C, Catalán-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 115-22.
- Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleep-disordered Breathing and Cancer Mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 190-4.
- Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 99-105.
- Masa JF, Corral J, Pereira R, et al. Effectiveness of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnoea and hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2011; 66: 567-73.
- Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006; 29: 381-401.
- Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the

- HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310: 2407-15.
20. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365: 1046-53.
 21. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307: 2161-8.
 22. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008; 4: 157-71.
 23. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011; 37: 1000-28.
 24. Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2014; 370: 139-49.
 25. Eckert DJ. Central Sleep Apnea: Pathophysiology and Treatment. *Chest*. 2007; 131: 595.

Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Fibrosis pulmonar idiopática

J.A. Rodríguez Portal

DEFINICIÓN

Las enfermedades intersticiales difusas del pulmón (EPID) constituyen un grupo muy heterogéneo de afecciones que tienen manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales comunes, en las cuales las principales alteraciones anatomopatológicas afectan a estructuras alveolo-intersticiales, es decir, afectan al epitelio, las paredes alveolares, al endotelio capilar y al tejido conjuntivo (perilinfático y perivascular) comprendido entre los septos y situado en el tejido peribronquial y peribronquiolar⁽¹⁾.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Se conocen más de 150 causas diferentes de EPID, aunque solo es posible identificar el agente causal en aproximadamente un tercio de los casos. Desde la clasificación de la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society*⁽²⁾ publicada en 2002, se han producido importantes avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de estas entidades, se han descrito algunas EPIDs que no existían en la clasificación anterior y se ha abandonado el concepto de que la histología es el patrón oro para su definición, pasando al concepto actual del *diagnóstico multidisciplinar*, en el que se debe poner en común la información clínica, radiológica e histológica para llegar a un diagnóstico definitivo. Según la última clasificación, las EPID se dividen en 4 grandes grupos (Tabla 1). El primer grupo está constituido por **neumonías intersticiales con una causa conocida o relacionada**, en

este grupo se incluyen las asociadas a las enfermedades del colágeno, las secundarias a fármacos, o por exposición ambiental o laboral. El segundo grupo, las **enfermedades intersticiales difusas granulomatosas**, como por ejemplo la sarcoidosis. El tercer grupo estaría formado por aquellas EPID que tienen una **histología claramente definida**, como la proteinosis alveolar, la linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de células de Langerhans o las vasculitis. El cuarto grupo lo formarían las **neumonías intersticiales de causa desconocida o idiopáticas**. En este grupo, la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Aquí se incluyen las enfermedades que aparecían en la clasificación previa a las que se han añadido dos nuevas entidades, la *neumonía organizada aguda fibrosante* y la *fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática*⁽³⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos datos sobre la epidemiología de las enfermedades intersticiales y los datos que hay acerca de la incidencia y prevalencia son muy variables. En España, la incidencia de EPID estimada es de 7,6 casos/100.000 habitantes, siendo la más frecuente la fibrosis pulmonar idiopática, con una incidencia de 16 casos/100.000 habitantes. Se estima que en España existen entre 7.500-10.000 pacientes con FPI⁽⁴⁾.

PATOGENIA

No existen mecanismos patogénicos uniformes en el desarrollo de las EPID. En algunas de ellas hay alte-

TABLA 1. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID).**Neumonías intersticiales idiopáticas**

- Fibrosis pulmonar idiopática
- Neumonía intersticial aguda
- Neumonía intersticial no específica
- Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial difusa
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía organizada criptogénica
- Neumonía intersticial linfóide
- Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática
- Neumonía organizada aguda fibrosante

De causa conocida o asociada

- Asociadas a enfermedades del colágeno
- Neumoconiosis
- Inducida por fármacos y radioterapia
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Asociadas a enfermedades hereditarias

Entidades con histología propia y otras enfermedades no bien definidas

- Proteinosis alveolar
- Microlitiasis alveolar
- Linfangioleiomiomatosis
- Eosinofilia pulmonares
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Amiloidosis
- EPID no clasificada

Neumopatías intersticiales granulomatosas

- Sarcoidosis
- Secundarias a micobacterias u hongos

raciones en los mecanismos autoinmunes que llevan a la aparición de fenómenos inflamatorios que posteriormente producirán la fibrosis. Aunque en muchos casos el agente es desconocido, hay algunas EPID en las que el humo del tabaco juega un papel primordial en su desarrollo, es el caso de la neumonía intersticial descamativa (NID), la bronquiolitis respiratoria asociada a EPID (BR-EPID) o en la histiocitosis de células de Langerhans. Existe una entidad de difícil clasificación y reciente descripción que asocia enfisema en lóbulos superiores de tipo centrolobulillar con áreas de fibrosis pulmonar en lóbulos inferiores, en la que hasta en un 95% de los casos existe el antecedente de tabaquismo. No está claramente determinado si esta entidad es una enfermedad en sí misma o forma parte de uno de los fenotipos de la FPI. En el caso de la fibrosis pulmonar con características autoinmunes (IPAF, *Interstitial pneumonia with autoimmune features*), existe una afecta-

ción intersticial, sin que se pueda demostrar desde un punto de vista clínico ninguna enfermedad autoinmune o del colágeno, pero en la que se encuentran alteraciones significativas en la serología autoinmune, con elevación de varios autoanticuerpos pero en la que el único órgano afectado es el pulmón.

En el caso de la FPI, los estudios recientes consideran que la inflamación constituye un fenómeno secundario. Las teorías actuales postulan que el acontecimiento principal en el desarrollo de la FPI sería la lesión celular del epitelio alveolar, lo que estimularía la proliferación de fibroblastos y el desarrollo de la fibrosis, podríamos decir que es una enfermedad puramente fibrogénica, en la que no hay fenómenos inflamatorios previos. Esto explicaría, en cierto modo, la ineficacia de los tratamientos antiinflamatorios basados en el uso de los corticosteroides e inmunosupresores.

Además, no debemos olvidar que en el desarrollo de estas enfermedades influyen muchos factores, entre ellos cabe destacar la naturaleza del agente etiológico, la integridad de la membrana basal del intersticio pulmonar, la predisposición genética y factores hereditarios.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de las EPID requiere una meticulosa y sistemática aproximación multidisciplinar, es decir, la combinación de la información clínica, radiológica e histológica⁽⁵⁾.

Anamnesis

Una buena anamnesis puede orientar hacia el diagnóstico de alguna entidad en concreto y puede resultar muy útil en el diagnóstico diferencial. Debe ir dirigida a averiguar:

Historia laboral/ocupacional

De interés en las neumopatías intersticiales por inhalación de polvos inorgánicos (neumoconiosis) u orgánicos (neumonitis por hipersensibilidad). También debe investigarse la utilización de fármacos (amiodarona, nitrofurantoína, citostáticos) o tratamientos que sean potencialmente tóxicos para el pulmón, como la radioterapia.

Factores de riesgo

- **Tabaco:** algunas entidades ocurren con más frecuencia en fumadores, como son la neumonía

intersticial descamativa (NID), la bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID), la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) o la combinación fibrosis/enfisema.

- *Edad y sexo*: algunas EPID son más frecuentes entre los 20-40 años de edad, como es el caso de la sarcoidosis y la histiocitosis de células de Langerhans. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con FPI tienen más de 55 años. La linfangioleiomiomatosis (LAM) ocurre exclusivamente en mujeres de edad fértil.
- *Ocupación, hobbies, viajes, entorno*: historia de exposición, su duración y si realizó protección respiratoria.
- *Antecedentes familiares*: el 5% de las FPI pueden ser familiares. La microlitiasis alveolar, la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis son ejemplos de EPID con historia hereditaria.
- *Tratamientos previos*: quimioterapia, radioterapia. Existe una amplia lista de fármacos capaces de provocar enfermedad intersticial. Los fármacos que pueden provocar alteraciones pulmonares pueden consultarse en la web (*pneumotox.com*).
- *Consumo de drogas*.
- *Síntomas de enfermedades sistémicas*.
- *Factores de riesgo para VIH*, por posibles enfermedades oportunistas.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas fundamentales son muy inespecíficos, como la disnea de esfuerzo progresiva y tos habitualmente seca. Los signos más frecuentes son los crepitantes inspiratorios tipo velcro y las acropaquias, aunque no están presentes en todos los pacientes.

Exploración pulmonar respiratoria

Representa un elemento fundamental en el momento del diagnóstico, valoración de la evolución y del pronóstico de la enfermedad.

A todo paciente con sospecha de EPID, se le debe realizar una espirometría, volúmenes, difusión de CO (DLCO) y valoración del intercambio gaseoso. El patrón espirométrico más frecuente es el restrictivo con TLC reducida. En las EPID el descenso de la capacidad vital (FVC) es habitualmente mayor que el de la capacidad residual funcional (FRC) y que el del volumen residual (RV), por lo que la capacidad pulmonar total (TLC) suele estar menos reducida que la FVC y la rela-

ción RV/TLC suele estar aumentada. Existen algunas excepciones, pudiendo encontrar un patrón obstructivo en la sarcoidosis o si coexiste enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un patrón mixto en la histiocitosis de células de Langerhans y linfangioleiomiomatosis. En la combinación de fibrosis con enfisema, de forma característica se encuentran conservados los volúmenes pulmonares, afectándose de manera considerable la DLCO, lo que provoca importantes alteraciones del intercambio gaseoso, desaturaciones al esfuerzo y una mayor incidencia de hipertensión pulmonar.

El nivel de DLCO es el parámetro más sensible para la detección precoz de la afectación intersticial y resulta muy útil en la monitorización de la enfermedad. La DLCO está normalmente disminuida, si es inferior al 40% respecto al valor de referencia indica enfermedad avanzada. En la FPI un descenso desde el valor basal mayor o igual al 10% de FVC o del 15% de DLCO en 6 meses está relacionado con mayor mortalidad. El parámetro que ha demostrado mayor eficacia para el seguimiento de las EPID es la determinación periódica de la FVC.

La desaturación durante y/o después del **test de la marcha de los 6 minutos**, así como una distancia recorrida pequeña (menor a 250 metros) en el momento del diagnóstico, son signos de mal pronóstico, con alto poder predictivo de mortalidad. En fases avanzadas de la enfermedad se desarrolla insuficiencia respiratoria hipoxémica y cor pulmonale.

Radiología

Radiografía simple torácica

Nos permite valorar la distribución de las lesiones, monitorizar su evolución y diagnosticar la aparición de complicaciones. En la mayoría de los pacientes con clínica, existen alteraciones radiológicas, pero existe un 10% de pacientes con radiografías normales. Los patrones radiológicos relacionados con EPID son: vidrio deslustrado, nodulillar, reticular, reticulonodular y pulmón en panal de abeja, que suelen afectar de forma difusa ambos hemitórax y acompañarse de disminución del tamaño de los campos pulmonares. Algunas EPID pueden cursar con un patrón alveolar: neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica, proteinosis alveolar, neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía organizada criptogénica

TABLA 2. Criterios de NIU en TCAR.

| Patrón NIU definitivo | Patrón NIU posible | Patrón inconsistente con NIU |
|---|--|---|
| Subpleural de predominio basal | Subpleural de predominio basal | Predominio en campos medios o superiores |
| Alteraciones reticulares | Alteraciones reticulares | Predominio peribroncovascular |
| Panal de abejas con o sin bronquiectasias de tracción | Ausencia de las características inconsistentes NIU | Extensas áreas de vidrio deslustrado. Mayor que la alteración reticular |
| Ausencia de las características inconsistentes NIU | | Micronódulos (bilaterales, lóbulos superiores) |
| | | Quistes (múltiples, alejados de la zona de panal) |
| | | Patrón en mosaico, atrapamiento aéreo. Bilateral en más de 3 lóbulos |
| | | Consolidación segmentaria o lobar |

(NOC), neumonía intersticial linfoide (NIL), neumonitis por hipersensibilidad y las eosinoflias pulmonares. En la fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática existe un engrosamiento pleural apical que va extendiéndose hacia el parénquima adyacente.

Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)

Es más sensible que la radiografía simple para el diagnóstico de las alteraciones del intersticio. Constituye la técnica de elección para el estudio inicial de las EPID. Permite la detección de la enfermedad en pacientes con radiografía normal. La mayoría de los pacientes con clínica sugestiva de EPID tienen imágenes de TCAR anormal, pero su normalidad no excluye una EPID en todos los casos. Es útil para valorar la distribución, extensión y naturaleza de las lesiones, por lo que puede ser usada como guía para valorar localización del sitio óptimo para realizar lavado broncoalveolar y/o biopsia pulmonar. De manera general, se ha considerado que las imágenes reticulares son indicativas de fibrosis, y las imágenes en vidrio deslustrado, de inflamación. No obstante, cuando las imágenes en vidrio deslustrado van acompañadas de imágenes reticulares, pueden representar conglomerados de fibrosis y no inflamación. En el caso de la FPI, uno de los criterios diagnósticos es la presencia de un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la TCAR, con unas características radiológicas definidas (Tabla 2).

Los hallazgos de la TCAR son orientativos en otras entidades, si bien no hay patrones patognomónicos de ninguna enfermedad en concreto y se va a requerir de

la valoración de los datos clínicos, funcionales e histológicos para poder llegar a un diagnóstico definitivo.

Análisis de sangre

Los hallazgos en los análisis sanguíneos tienen interés en el diagnóstico de algunas EPID.

Ante la sospecha de una EPID, se debe realizar una analítica general, incluyendo: función renal y hepática, hemograma, estudio de coagulación, reactantes de fase aguda, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), factor reumatoideo y anticuerpos anticitrulina. Deben solicitarse las Inmunoglobulinas IgG frente a antígenos orgánicos (aves, hongos).

La enzima de conversión de angiotensina (ECA) puede estar elevada en algunas EPID, especialmente en la sarcoidosis; sin embargo, su sensibilidad y especificidad son bajas por lo que, cuando ha sido utilizada para valorar la actividad de la enfermedad, sus resultados han sido controvertidos. Se deben hacer determinaciones de calcio en sangre y orina, ya que en muchas ocasiones está aumentada la calciuria, con niveles normales en sangre.

En casos de vasculitis, deben realizarse periódicamente análisis de orina para detectar precozmente hematuria, que puede ser el primer dato de exacerbación (Tabla 3).

Lavado broncoalveolar

El análisis celular e inmunocitoquímico del lavado broncoalveolar (BAL) es de gran interés en la valoración diagnóstica de las EPID. Su práctica seriada no

TABLA 3. Alteraciones analíticas.

| Alteración analítica | Enfermedades |
|--|---|
| Eosinofilia | Eosinofilia pulmonar |
| Aumento de la LDH | Proteinosis alveolar |
| Hiper calciuria, hiper calcemia | Sarcoidosis |
| Enzimas musculares anticuerpo anti-Jo1 | Dermatomiositis, polimiositis, síndrome antisintetasa |
| Factor reumatoide | Artritis reumatoide |
| Anticuerpos antinucleares (ANA, DNA nativo) | Lupus eritematoso sistémico |
| Anticuerpos Anti-ENA, Scl-70, Anticentrómero | Esclerosis sistémica Enfermedad mixta del tejido conjuntivo |
| Precipitinas séricas | Neumonitis por hipersensibilidad |

ha demostrado ser de utilidad en la valoración del pronóstico o respuesta al tratamiento. El valor diagnóstico del LBA, en la mayoría de los casos, va a ser orientativo, aunque en alguna ocasión podría evitar la realización de la biopsia pulmonar. Puede ser diagnóstico en casos de neumonías eosinófilas con valores por encima del 30%. En caso de encontrar una linfocitosis mayor del 30%, es altamente sugestivo de una neumonitis por hipersensibilidad y hace muy improbable una FPI (Tabla 4)⁽⁶⁾.

Biopsia pulmonar

La biopsia transbronquial realizada mediante fibrobroncoscopia puede permitir el diagnóstico de algunas EPID: sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda, histiocitosis de células de Langerhans, proteinosis alveolar, NOC, eosinofilia pulmonar y algunas neumoconiosis.

El diagnóstico definitivo requiere en muchos casos el estudio histopatológico del parénquima pulmonar. En ausencia de contraindicaciones se debe practicar una biopsia pulmonar (preferiblemente videotoracoscopia) para llegar al diagnóstico. Su indicación debe valorarse en cada caso en particular, ya que dependerá del estado clínico del paciente y de las ventajas que pueda implicar desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Deben tomarse muestras de al menos dos áreas diferentes, preferiblemente de distintos lóbulos. En casos de afectación ganglionar mediastínica por

TABLA 4. Utilidad del LBA en las EPID.

1. Valor diagnóstico

- Proteinosis alveolar: material proteináceo PAS positivo y alcian blue negativo; cuerpos lamelares en microscopía electrónica
- Histiocitosis de células de Langerhans: células CD1 + > 5%. Gránulos de Birbeck en microscopía electrónica
- Eosinofilia pulmonares: eosinofilia

2. Valor orientativo

- Sarcoidosis: linfocitosis, cociente linfocitos T CD4/CD8 > 3,5
- Neumonitis por hipersensibilidad: linfocitosis > 30%, mastocitos, inversión del cociente linfocitos T CD4/CD8. Linfocitos con fenotipo CD3+/CD8+/CD56+/CD57+/CD16-
- Fibrosis pulmonar idiopática: neutrofilia con o sin eosinofilia
- Asbestosis: neutrofilia con o sin eosinofilia, cuerpos de asbesto
- Neumonitis inducida por fármacos: alveolitis linfocitaria. Inversión del cociente linfocitos CD4+/CD8+
- Neumonía organizada criptogénica: linfocitosis e inversión del cociente linfocitos T. macrófagos espumosos
- Neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria/EPID: macrófagos pigmentados

sarcoidosis, si no se ha llegado a un diagnóstico por fibrobroncoscopia, puede ser necesaria una mediatinoscopia.

Pauta diagnóstica

El enfoque secuencial del diagnóstico de las EPID se representa en la figura 1.

Tratamiento

Los objetivos fundamentales del tratamiento consisten en:

1. Evitar la exposición al agente causal, solo posible cuando este es conocido.
2. Suprimir el componente inflamatorio de la enfermedad. Los fármacos utilizados son los glucocorticoides e inmunosupresores. La dosis y duración varían según el tipo de EPID.
3. Tratar las comorbilidades. Oxigenoterapia en los casos en los que hay insuficiencia respiratoria, rehabilitación respiratoria, abandono del tabaco, tratamiento del reflujo gastroesofágico, etc.

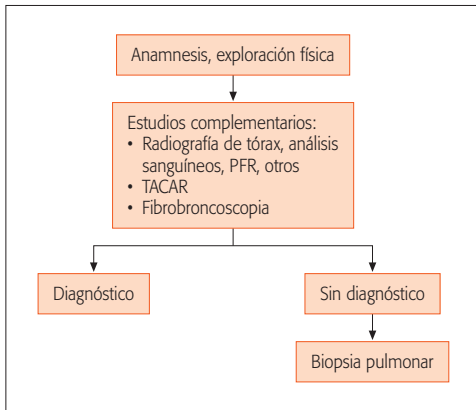


Figura 1. Pauta diagnóstica de las EPID.

NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

Constituye un grupo de enfermedades de etiología desconocida con características específicas.

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

La fibrosis pulmonar idiopática se define como una neumonía intersticial fibrosante pulmonar crónica, limitada al pulmón, de causa desconocida, que afecta a personas mayores de 50 años y que se asocia a un patrón radiológico y/o histológico de neumonía intersticial usual (NIU) (Fig. 2). Es la neumopatía intersticial idiopática más frecuente. Su etiología es desconocida, aunque es posible que sea debida a diversas agresiones exógenas sobre una base genética susceptible. Se ha relacionado con el tabaquismo (más de 20 paquetes/año), exposición a sílice, metales, reflujo gastroesofágico o algunas infecciones víricas.

Características clínicas

Suele presentarse a partir de los 50 años, con un inicio insidioso, en forma de disnea progresiva y tos seca. Su evolución es impredecible. Hay un grupo de pacientes que sufren un lento deterioro de la función pulmonar, mientras que otros tienen un curso más rápido (forma acelerada). En su evolución pueden aparecer episodios de exacerbaciones que tienen una repercusión negativa en el pronóstico. De manera global, la mediana de supervivencia desde el diagnóstico es de 3-5 años. En la exploración física encontraremos crepitantes teleinspiratorios tipo velcro en el 90% y acropaquias en el 20-50% de los casos. Existe una

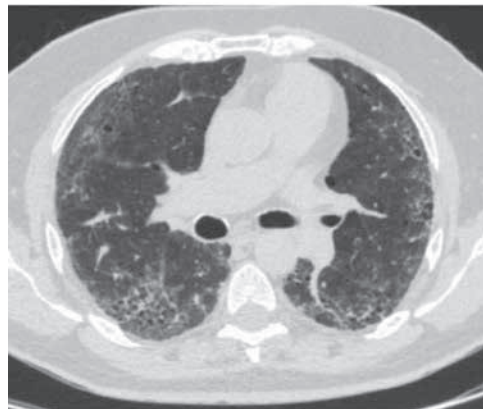
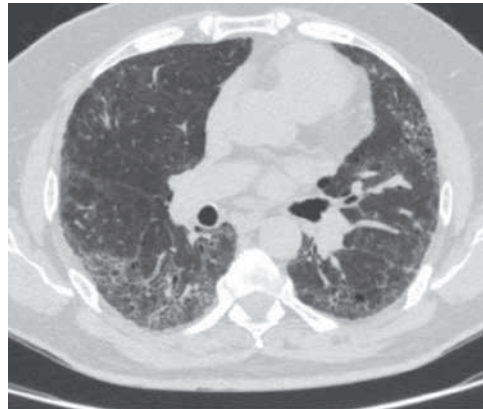


Figura 2. Patrón radiológico de NIU en TCAR.

forma de fibrosis pulmonar familiar que afecta a dos o más miembros de una misma familia, con unas características clínicas similares pero de inicio más precoz y de evolución más rápida. Los casos de FPI familiar suponen menos del 5% del total de casos.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la FPI se requieren una serie de criterios: a) la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas difusas de causa conocida (exposiciones ambientales, laborales, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad farmacológica); y b) presencia de un patrón tipo NIU en TCAR o en muestra de biopsia pulmonar. Existen una serie de criterios radiológicos que definen en patrón NIU desde el punto de vista radiológico. Cuando el patrón NIU es definitivo en la TCAR, no se necesita una biopsia pulmonar, esta es necesaria en menos del 20-30% de los casos. Hay que recordar que un patrón NIU no es

sinónimo de FPI, ya que este puede aparecer en otras enfermedades como la artritis reumatoide, asbestosis o neumonitis por hipersensibilidad crónica⁽⁷⁾. Una valoración multidisciplinar en la que participen neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el diagnóstico de las EPID consigue aumentar la precisión diagnóstica y, en el momento actual, es una recomendación ampliamente aceptada para establecer el diagnóstico.

No existen alteraciones de laboratorio específicas de esta enfermedad, pero aun en ausencia de síntomas se recomienda la realización de pruebas de autoinmunidad. Debe valorarse de manera sistemática la presencia de IgGs específicas en suero frente a los antígenos que con más frecuencia producen neumonitis por hipersensibilidad.

El lavado broncoalveolar se recomienda para la exclusión de otras entidades y está especialmente indicado cuando los IgGs específicas están elevadas, ya que una linfocitosis superior al 30% hace altamente improbable el diagnóstico de FPI. La biopsia transbronquial no obtiene material suficiente para poder establecer el diagnóstico, por lo que si se precisa una muestra de biopsia, se recomienda la realización de una videotoracoscoopia por su menor morbi/mortalidad. No está todavía definido el papel que puede desempeñar la criobiopsia.

En el momento del diagnóstico las pruebas a realizar son las que se han mencionado para el resto de las EPID. En el seguimiento, las exploraciones van a depender del estado del paciente. Se debe realizar FVC, DLCO y test de 6 minutos con pulsioximetría. No es preciso realizar TCAR de control, salvo que haya algún cambio en la sintomatología o deterioro importante de la función pulmonar. Existen una serie de datos, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento, que tienen valor en cuanto al pronóstico (Tabla 5). El parámetro más utilizado es la caída de la FVC a lo largo del tiempo. Se debe prestar especial atención a la presencia de comorbilidades o complicaciones, como son las exacerbaciones, el desarrollo de hipertensión pulmonar, el tratamiento del reflujo gastroesofágico o la apnea del sueño. La asociación de FPI con enfisema supone un peor pronóstico, con mayor incidencia de exacerbaciones, hipertensión pulmonar y cáncer de pulmón. Este grupo de pacientes tiene una importante alteración de la difusión y el intercambio gaseoso. Los volúmenes pulmonares (FVC) no son útiles para el seguimiento. La desaturación por debajo del 88% en el test de 6 minutos es un factor de mal pronóstico.

TABLA 5. Factores pronósticos en la FPI.

| Al diagnóstico | Seguimiento |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Grado de disnea | Aumento grado de disnea |
| DLCO < 40% | Descenso FVC ≥ 10% |
| Saturación < 88% en PM6M | Descenso DLCO ≥ 15% |
| Extensión de fibrosis en TCAR | Descenso > 50 metros en PM6M |
| Hipertensión pulmonar | Extensión de la fibrosis en TCAR |

Tratamiento

Antes de plantear un tratamiento farmacológico, es importante valorar los factores pronósticos y las comorbilidades. Actualmente existen varias opciones terapéuticas: a) tratamiento antifibrótico; b) evitar las causas agravantes de la enfermedad (reflujo gastroesofágico, infecciones respiratorias, abandono del tabaco); c) tratar los síntomas, sobre todo la tos y la disnea; d) tener siempre presente el trasplante pulmonar en aquellos casos en los que cumplan criterios; y e) tratamiento paliativo en la fase final de la enfermedad.

El enfoque terapéutico en la FPI ha cambiado desde que se ha establecido el desarrollo del proceso como una alteración reparativa epitelio-mesenquimal que podía iniciarse sin una inflamación previa y donde los tratamientos antiinflamatorios e inmunomodulador no habían demostrado eficacia. Actualmente los tratamientos recomendados son los antifibróticos. La N-acetilcisteína no ha demostrado eficacia frente a placebo en pacientes con FPI. Los fármacos que han demostrado eficacia son pirfenidona y nintedanib.

Pirfenidona

Es un fármaco con propiedades antiinflamatorias y antifibróticas capaz de inhibir la proliferación fibroblástica y la síntesis de proteínas y citoquinas pro-fibrogénicas. Los primeros estudios clínicos fueron realizados por autores japoneses y publicados en 2002⁽⁸⁾. Dichos estudios fueron seguidos por otros tres ensayos publicados en 2011 y 2014 que se conocen como ensayos CAPACITY-1, CAPACITY-2 y ASCEND, respectivamente⁽⁹⁾. La pirfenidona redujo significativamente el deterioro de FVC respecto a placebo. El estudio ASCEND tuvo un diseño similar a los estudios CAPACITY con el objetivo de analizar los datos obte-

nidos conjuntamente (*pooled analyze*), concluyó que había una reducción relativa de casi un 50% entre el grupo de tratamiento y placebo en cuanto a la cifra de pacientes en los que la enfermedad progresaba o fallecían durante el periodo de estudio. Igualmente, se apreció que el grupo de tratamiento reducía el deterioro en la distancia recorrida en la prueba de marcha significativamente más que lo que lo hacía el grupo placebo y presentaban además una supervivencia libre de progresión significativamente mayor. Cuando se analizaron conjuntamente los datos de ASCEND y CAPACITY reuniendo a más de 1.200 pacientes, se apreció que los pacientes que se sometían a tratamiento con pirfenidona presentaban menor mortalidad (hazard ratio 0,52) a las 52 semanas que aquellos que recibían placebo⁽⁹⁾. La dosis es de comprimidos de 267 mg, tomando 9 comprimidos al día repartidos en desayuno, almuerzo y cena.

Los efectos adversos más relevantes condicionados por el fármaco fueron los gastrointestinales (fundamentalmente náuseas, dispepsia, anorexia y pérdida de peso) seguidos de *rash*, fotosensibilidad y, en menor proporción, alteraciones de la función hepática. Se aconseja, en caso de utilizar inhibidores de la bomba de protones, hacerlo con pantoprazol o esomeprazol.

Actualmente, la indicación del uso de pirfenidona se concreta en pacientes con FPI con deterioro funcional leve-moderado (FVC 50%-90% y DLCO \geq 35%).

Nintedanib

Es un inhibidor de los receptores tirosinaquinasa que presenta actividad anti-factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), antifactor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y anti-factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Tres estudios avalan la utilidad clínica del fármaco en esta enfermedad.

En 2011 fueron publicados los resultados de un ensayo fase II randomizado, doble ciego y controlado con placebo, conocido como TOMORROW. El ensayo permitió reconocer que esta molécula era capaz de entretener significativamente la caída de la función pulmonar que se produce a lo largo de un año en comparación con el placebo y reducir la frecuencia de exacerbaciones. La dosis que logró estas diferencias respecto al grupo placebo fue la de 150 mg dos veces por día.

Ello condujo a la realización de los estudios INPULSIS 1 y 2, cuyos resultados fueron publicados en 2014.

Los estudios INPULSIS fueron también ensayos randomizados, doble ciego y controlados con placebo, de carácter multicéntrico y realizados de forma paralela en diferentes países. Los pacientes fueron asignados a recibir nintedanib (150 mg/12 horas) o placebo durante 52 semanas. La variable principal del estudio fue el índice anual de reducción de la FVC en valor absoluto respecto al momento de la randomización⁽¹⁰⁾.

Los resultados de estos estudios permitieron reconocer que la caída de la FVC era significativamente menor bajo tratamiento con nintedanib que con placebo. En INPULSIS-2 se observó un porcentaje menor de pacientes con exacerbaciones a favor del tratamiento, así como menor descenso del deterioro de la calidad de vida. Si bien la mortalidad fue menor en el grupo de tratamiento, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El efecto adverso más frecuente provocado por nintedanib, que llega a presentarse hasta en el 60% de los casos, es la diarrea, la cual suele ser de leve a moderada intensidad. Los efectos cardiovasculares no han podido ser evaluados globalmente, puesto que en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes bajo tratamiento anti-coagulante o doble antiagregación.

Las principales contraindicaciones de nintedanib son la hipersensibilidad al fármaco o antecedentes de haber presentado reacciones alérgicas al cacahuete o la soja así como la insuficiencia hepática grave. Algunas contraindicaciones relativas son su uso en pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con anticoagulación crónica, cardiopatía isquémica, antecedentes de ictus cerebrovascular o cirugía abdominal reciente (menos de 4 semanas), dado su teórico potencial en provocar trombosis arterial, venosa y perforación intestinal.

Actualmente, la indicación del uso de nintedanib se establece para pacientes con FPI con deterioro funcional leve-moderado (FVC $>$ 50% y DLCO \geq 30%)⁽¹¹⁾.

Neumonía intersticial no específica (NINE)

La neumonía intersticial no específica (NINE) es una entidad clínica descrita en 1994 y que engloba enfermedades pulmonares intersticiales difusas que presentan características anatomopatológicas que no son características de otras neumopatías intersticiales idiopáticas. Katzenstein dividió la NINE en tres grupos inicialmente, basándose en la intensidad del infiltrado

inflamatorio y de la fibrosis presente en las biopsias pulmonares. Grupo I: inflamación intersticial predominante, Grupo II: inflamación y fibrosis y Grupo III: fibrosis predominante⁽¹⁾. En el estudio inicial el 39% de los pacientes presentaban enfermedades asociadas, como conectivopatías (16%), daño alveolar difuso (DAD) en resolución o exposición a varios agentes ambientales. Posteriormente se ha comprobado que resulta de utilidad utilizar únicamente dos grandes grupos, la NINE celular y la NINE fibrosante.

El 50% de los pacientes presentan síntomas sistémicos y el 30% acropaquias. El 60% de los casos es de origen idiopático. El diagnóstico requiere la toma de biopsia quirúrgica.

Hallazgos radiológicos

Los pacientes muestran una afectación bilateral más intensa en lóbulos inferiores en forma de atenuación en vidrio deslustrado en áreas subpleurales. Líneas irregulares asociadas con bronquiectasias por tracción y la panalización son poco frecuentes. En los casos de NINE de tipo fibrosante puede existir un patrón en TCAR semejante al panal y en estos casos solo la visión directa de las lesiones patológicas puede hacer una distinción con el patrón correspondiente de la FPI. El pronóstico depende del grado de inflamación, aunque suele ser mejor que el de la FPI. El tratamiento se basa en la administración de glucocorticoides. Pueden añadirse inmunosupresores, como azatioprina o micofenolato. El pronóstico es variable y depende fundamentalmente de la extensión de la fibrosis. La mayoría permanecen estables o mejoran con el tratamiento, aunque una minoría (generalmente aquellos que muestran un patrón fibrosante) progresan.

Neumonía organizada criptogénica (NOC)

La neumonía organizada (NO) fue descrita por primera vez por Davidson en 1983 y por Epler en 1985 como una entidad clínico patológica de causa desconocida (criptogénica)⁽¹⁾. La utilización indistinta de ambas denominaciones, NO y bronquiolititis obliterante con neumonía organizada (BONO), ha generado cierta confusión ya que Epler dio prioridad a la bronquiolititis. En la actualidad se emplea el término NOC, ya que la lesión más significativa es a neumonía organizada, que en ocasiones se acompaña de bronquiolititis. Es un proceso fibroproliferativo que afecta preferente-

mente a bronquiolos distales, conductos alveolares y alveolos peribronquiales. La enfermedad presenta un inicio subagudo, con tos y disnea progresiva, a menudo síntomas sistémicos como fiebre, astenia y pérdida de peso. En algunos casos el inicio puede ser agudo en forma de insuficiencia respiratoria grave. La NO puede estar originada por numerosas causas y puede ser un hallazgo en diferentes entidades, como la neumonía por hipersensibilidad, la neumonía intersticial no específica, la neumonía eosinófila o la histiocitosis de células de Langerhans. Por otra parte, una amplia variedad de agentes infecciosos, tóxicos, procesos inflamatorios y enfermedades del colágeno como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis y E. de Sjögren pueden originar NO. Casos de NO también se han visto en pacientes con neoplasias hematológicas, en pacientes tratadas con radioterapia por cáncer de mama, en relación con fármacos como sales de oro y amiodarona y como complicación a la inhalación de cocaína. En las imágenes radiológicas, se pueden apreciar consolidaciones uni o bilaterales, en ocasiones migratorias y recidivantes. En la TCAR se observan áreas de consolidación del espacio aéreo en el 90% de los pacientes. En el 15% pueden aparecer grandes nódulos, con márgenes irregulares y broncograma aéreo. Un signo característico es el del *halo invertido* en el que se aprecia una zona de consolidación englobando un área de vidrio deslustrado. En menos del 5% puede haber cavitación o derrame.

Para el diagnóstico, se requiere la asociación de los datos clínico-radiológicos descritos previamente con la demostración histopatológica de neumonía organizada en una muestra de biopsia pulmonar. El hallazgo característico es la presencia de yemas de tejido de granulación de aspecto mixoide en las luces de vías aéreas pequeñas, extendiéndose a conductos alveolares y alvéolos. Su pronóstico es bueno. Sin embargo, la enfermedad recidiva en un 50-60% de los casos y se ha observado un subgrupo de pacientes con curso agudo y mala evolución, que requieren ventilación mecánica. Excepcionalmente evoluciona a la fibrosis. Para el tratamiento se administran glucocorticoides.

Neumonía organizada fibrosante aguda

Es una entidad descrita por primera vez en 2002 en una serie de 17 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, con imágenes en TCAR de ocupación alveolar bilateral, similar a los encontrados en la NIA,

pero en los que en las muestras de biopsia pulmonar los hallazgos predominantes eran el depósito de fibrina intraalveolar y neumonía organizada clásica, sin la presencia de membranas hialinas ni otras características típicas del daño alveolar difuso. Puede aparecer de manera idiopática, o asociada a enfermedades del colágeno, neumonitis por hipersensibilidad o como reacción a algunos fármacos⁽¹²⁾.

Neumonía intersticial aguda (NIA)

La NIA es una forma rápidamente progresiva de neumonía intersticial idiopática. Es una entidad caracterizada por la presencia de daño alveolar difuso (DAD) en el parénquima pulmonar, caracterizado por edema alveolar e intersticial, membranas hialinas, trombosis arteriolar e intenso infiltrado inflamatorio mononuclear en las fases iniciales, con aparición a las 2-3 semanas de alteraciones fibroproliferativas. El inicio de los síntomas es insidioso, a veces como un síndromeseudogripal que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria grave con necesidad de ventilación mecánica. Los estudios radiológicos muestran infiltrados alveolares bilaterales e imagen en vidrio deslustrado. La mayoría de los pacientes cumplen los criterios diagnósticos clínicos de SDRA: aparición aguda, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ igual o menor de 200 mmHg, condensación pulmonar bilateral en la radiología y presión capilar en cuña menor de 15 mmHg (cuando se puede acceder a ella) y, si no, ninguna evidencia clínica de hipertensión en aurícula izquierda. El pronóstico de la enfermedad es malo, con una supervivencia del 50% a los dos meses del diagnóstico. El diagnóstico debe establecerse por biopsia pulmonar. En los diferentes estadios de su evolución, la NIA debe ser diferenciada del DAD sobre una NIU (fase acelerada), de un DAD en pacientes con enfermedad del colágeno, SDRA (DAD de causa conocida), infección (*Pneumocystis jiroveci* y citomegalovirus, sobre todo), neumonitis inducida por fármacos, neumonitis por hipersensibilidad y neumonía eosinófila. No existe tratamiento probado y la mortalidad es alta (> 50%). La mayoría de las muertes ocurren entre 1 y 2 meses de la aparición de la enfermedad. Los supervivientes pueden evidenciar recidivas y enfermedad pulmonar intersticial difusa crónica progresiva, aunque se han descrito casos de normalización del parénquima pulmonar. En el tratamiento se administran dosis altas de glucocorticoides intravenosos (500-1.000 mg de metilpredisolona/día durante 3 días, seguido de 1 mg/

kg/día), con descenso paulatino a partir de las tres semanas. Se han empleado también inmunosupresores, como ciclofosfamida o azatioprina, con resultados dispares.

Bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar intersticial difusa (BR/EPID)

Está directamente relacionada con el tabaco, aparece en fumadores con un consumo acumulado de más de 30 paquetes/año. Ha sido relacionada con la neumonía intersticial descamativa (NID) y, de hecho, cualquier discusión acerca de la NID debe incluir también a la BR. Incluso se ha propuesto el término enfermedad intersticial pulmonar asociada a tabaco para agrupar ambas entidades. Esta es una lesión histopatológica que se encuentra en pacientes fumadores, caracterizada por la presencia de macrófagos cargados de un fino pigmento en el interior de los bronquiolos respiratorios de primer y segundo orden. Raramente es sintomática y usualmente se asocia con una disfunción de pequeñas vías aéreas. Sin embargo, en casos poco frecuentes se presenta en forma de enfermedad intersticial con sintomatología pulmonar evidente y anomalías en las pruebas de función respiratoria y radiológicas. Es entonces cuando hablamos de la BR-EPID. El cuadro clínico es similar a otras EPID. A nivel radiológico se aprecia un engrosamiento de las paredes bronquiales e imágenes en vidrio deslustrado. La TCAR muestra nódulos centrolobulillares, atenuación con vidrio deslustrado y engrosamiento de las paredes de las vías aéreas. Pueden existir áreas hiperlucetas debido a atrapamiento aéreo. Estos hallazgos, o similares, pueden encontrarse en individuos fumadores asintomáticos, aunque los cambios son más acentuados en los pacientes sintomáticos. En el LBA se aprecian macrófagos hiperpigmentados. El diagnóstico debe realizarse por biopsia pulmonar. Con el abandono del tabaco, prácticamente se consigue la curación de la enfermedad sin secuelas. Si persisten los síntomas, se pueden administrar glucocorticoides.

Neumonía intersticial descamativa (NID)

El nombre se originó en la creencia de que la característica fundamental de este tipo de lesiones era la "descamación" de las células epiteliales alveolares. Sin embargo, ahora se conoce que en realidad se trata de agregados de macrófagos intraalveolares. Se

la considera como la fase avanzada de la BR/EPID, debido a su asociación con el tabaco y a la similitud de los hallazgos anatomopatológicos. Existen raros casos en no fumadores, aunque queda por demostrar la exposición a otros agentes ambientales e incluso al tabaquismo pasivo. También se ha descrito asociada a algunas enfermedades del colágeno, sobre todo en la artritis reumatoide. Las manifestaciones clínicas son similares a otras EPID, sin síntomas sistémicos y en un 50% pueden existir acropaquias. El diagnóstico diferencial histológico debe hacerse con muchas patologías intersticiales pulmonares que muestran agregados histiocitarios intraalveolares. Por otra parte, muchos pacientes con otras patologías respiratorias son además fumadores y, por tanto, susceptibles de presentar este patrón. La fibrosis peribronquiolar junto con la hiperplasia neumocitaria puede simular una NIU. Sin embargo, los cambios intersticiales en el caso de la NID son más difusos y uniformes y carecen de focos fibroblásticos y de panalización. La inespecificidad de las lesiones hace que nunca se deba realizar el diagnóstico de NID en una muestra tomada por biopsia transbronquial. Al igual que la BR/EPID, habitualmente presenta buen pronóstico, incluso con remisión completa tras el abandono del tabaco y el tratamiento con corticoides.

Neumonía intersticial linfoide (NIL)

La NIL es una forma poco común de neumonía intersticial idiopática. Se caracteriza por la existencia de infiltrados linfocitarios, de células plasmáticas e histiocitos en el intersticio y los espacios alveolares. Actualmente se la considera como una variante de la hiperplasia linfoide pulmonar. Aunque inicialmente se consideró la NIL como un proceso linfoproliferativo precursor de Linfoma, posteriormente se ha comprobado que dicha evolución resulta excepcional, solo en un 3% de los casos van a evolucionar a linfoma. Las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares permiten separar con una seguridad razonable los infiltrados reactivos y neoplásicos, ya que en la NIL la población linfocitaria es policlonal. En la mayoría de las ocasiones se encuentra asociada otra enfermedad y solo en un 15% de los casos es idiopática, por lo que siempre se recomienda hacer un estudio exhaustivo para descartar otras enfermedades. Presenta un inicio subagudo con tos, disnea progresiva y síntomas sistémicos (artralgias, fiebre, pérdida de peso). En las pruebas de laboratorio, puede existir anemia ligera y

disproteïnemia en la forma de un incremento policlonal de gamma-globulinas o un pico monoclonal de IgG o IgM hasta en un 80% de los pacientes. Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes, como el Sd de Sjögren o la inmunodeficiencia común variable. La TCAR suele mostrar un patrón en vidrio deslustrado y son características las cavidades quísticas perivasculares o la reticulación perivascular en el 50% de los casos. Pueden existir nódulos y consolidación.

Fibroelastosis pleuropericárdica idiopática

Es una entidad rara, de nueva descripción. Se caracteriza por la presencia de fibrosis en las regiones apicales de la pleura con extensión hacia el parénquima pulmonar. En la TCAR se objetiva una densa condensación subpleural, acompañada de bronquiectasias de tracción, desestructuración arquitectural y pérdida de volumen en lóbulos superiores. Con frecuencia se complica con la aparición de neumotórax. Afecta a personas mayores de 55 años, sin predilección por sexo. En las muestras de biopsia hay tejido con transformación fibroelástica pleural, pero puede aparecer un patrón histológico de neumonía intersticial usual en el parénquima adyacente. La enfermedad es progresiva en un 60% de los casos⁽¹³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008; 63(Suppl V): v1-v58.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 646-64.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 733-48.
4. Xaubert A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, Montero MA, Serrano-Mollar A. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 343-53.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 1-38.

6. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranet J, Dalphin JC, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev.* 2014; 23: 193-214.
7. Morell F, Villar A, Montero MÁ, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 685-94.
8. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2002; 41: 1118-23.
9. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: e3-e19.
10. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015; 45: 1382-92.
11. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *NEJM.* 2014; 370: 2071-82.
12. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochoico B, Travis WD. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126: 1064-70.
13. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thülen J Jr, Rasmussen D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J.* 2012; 40: 377-85.

Enfermedades intersticiales difusas del pulmón secundarias o asociadas a procesos no bien definidos

A. Segado Soriano, J.C. Bioque Rivera, D. Pérez Tejero,
L. Sánchez Osuna, B. Poyato González

SARCOIDOSIS

Definición

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología indeterminada, caracterizada por una presentación clínica y curso variable⁽¹⁾ Compromete fundamentalmente al pulmón y ganglios linfáticos del tórax, con menor frecuencia a ojos y piel y, en ocasiones, a otros órganos⁽²⁾. Conceptualmente, además de su etiología desconocida, se incluyen cinco datos relevantes, que permiten sugerir una definición operativa: es un proceso multisistémico, con predominio de la afectación pulmonar, de carácter granulomatoso, en ausencia de vasculitis y mediado inmunológicamente. Su curso es variable, desde asintomático con resolución espontánea, hasta la progresión de la enfermedad con fallo orgánico e incluso muerte⁽³⁾.

Epidemiología

La enfermedad muestra una predilección permanente por los adultos menores de 40 años, alcanzando un pico entre los 20-29 años. En Japón y Escandinavia se observa un segundo pico de incidencia en mujeres mayores de 50 años. Existe una heterogeneidad significativa en la prevalencia, presentación y gravedad de la enfermedad entre los diferentes grupos raciales y étnicos, así la sarcoidosis resulta más grave en los afroamericanos, mientras que en los caucásicos es más probable una presentación asintomática. La mortalidad global de la sarcoidosis es del 1-5%. Agrupacio-

nes espaciales curiosas de la enfermedad han sugerido una transmisión persona a persona o una exposición común a un agente ambiental. Algunos estudios han observado una agregación estacional en invierno y principios de primavera. Hay numerosas descripciones de brotes familiares de sarcoidosis. El análisis del antígeno leucocitario humano (HLA) en familias afectadas sugiere que la forma de herencia del riesgo para la sarcoidosis es probablemente poligénica⁽⁴⁾. El hallazgo más destacable fue la relación con una sección en el brazo corto del cromosoma 6. En otro nivel, los polimorfismos del TNF-alfa pueden condicionar la forma clínica o la gravedad⁽⁴⁾. En Europa y en Estados Unidos se han descrito cifras de prevalencia entre 10 y 40 casos por 100.000 habitantes. En España se estima que la incidencia es de 1,36/100.000 habitantes⁽⁶⁾, siendo la segunda causa de enfermedad intersticial por detrás de la fibrosis pulmonar idiopática⁽⁴⁾. La sarcoidosis que cursa con eritema nudoso es claramente más frecuente en mujeres con una relación 3:1, pero en el conjunto de casos la frecuencia entre ambos sexos es parecida. En Europa se afecta más la raza blanca y en Estados Unidos la mayoría son de raza negra. Es más frecuente en no fumadores.

Etiología

La etiología de la sarcoidosis permanece desconocida. Los investigadores del estudio etiológico ACCESS no han podido identificar una sola causa de sarcoidosis⁽⁵⁾. Tres líneas apoyan la teoría de que esta enfer-

medad se manifiesta en individuos genéticamente susceptibles como resultado de la exposición a agentes ambientales específicos: 1) los estudios epidemiológicos; 2) la respuesta inflamatoria en la sarcoidosis, con un perfil inmunológico inicial de células T Helper tipo 1 (Th1) desencadenada por un antígeno que lleva al desarrollo de un granuloma no caseificante; y 3) la implicación de estudios que hacen referencia al receptor de células T (RCT).

Una proteína de *Mycobacterium tuberculosis* catalasa-peroxidasa (mKatG) se ha identificado como potencial antígeno, pues se ha encontrado en biopsias de tejidos el DNA del gen *mKatG*⁽⁷⁾. La identificación de brotes de sarcoidosis en determinados grupos sociales y zonas geográficas sugiere la posibilidad de exposición o transmisión de algún agente ambiental. En este sentido, se ha sugerido que la sarcoidosis podría asociarse con la exposición a determinados agentes ambientales y ocupacionales. Sin embargo, solo el berilio y sus sales han demostrado producir granulomas similares a los encontrados en la sarcoidosis⁽⁹⁾.

Patogenia

Las alteraciones inmunológicas en la reacción sarcoide temprana se caracterizan por la acumulación de linfocitos T CD4 positivos activados y de macrófagos en localizaciones de inflamación mantenida. El perfil inmunológico de las células del infiltrado sarcoide sugiere que: 1) los granulomas se forman en respuesta a un estímulo antigénico persistente, que induce una respuesta inmune local de perfil oligoclonal mediada por linfocitos Th1; y 2) como consecuencia los macrófagos liberan mediadores inflamatorios, lo que conduce a una acumulación local de linfocitos Th1, contribuyendo al desarrollo de granuloma. El granuloma sarcoide típico, no caseificado, está constituido por un agregado de células epiteloideas de origen histiocitario, salpicado por algunas células multinucleadas gigantes de tipo Langhans, algunos linfocitos y otras células inflamatorias. Sus bordes son generalmente bien delimitados y a menudo están rodeados por una zona de fibroblastos. Puede haber una serie de inclusiones en el seno de los granulomas y de los histiocitos, como los cuerpos asteroides, los de Schaumann y los conoides. También pueden observarse partículas birrefringentes de oxalato cálcico en el seno de los granulomas. En los casos en que la enfermedad progresa, puede conducir a fibrosis con proliferación de células mesenquimales y depósito

de productos de tejido conectivo. En algunos casos los granulomas se sitúan alrededor de las arteriolas y las vénulas, deformándolas sin ocluir las ni invadirlas pero pueden inducir a pensar en vasculitis⁽³⁾.

Características clínicas y radiológicas

La forma de presentación es muy variable, puede ser asintomática, aguda o crónica⁽⁹⁾. Los pacientes pueden estar asintomáticos (30% al 60%) presentando solo adenopatías hiliares y mediastínicas o también afectación parenquimatosa; o presentar manifestaciones clínicas sistémicas relacionadas con el órgano afectado. El prototipo de sarcoidosis aguda es el síndrome de Löfgren, que consiste en fiebre, artralgias principalmente en tobillos, eritema nodoso y adenopatías hiliares bilaterales simétricas con o sin adenopatías paratraqueales derechas. Otra forma de presentación aguda menos frecuente es el síndrome de Heerfordt (uveítis anterior, parotiditis, parálisis facial, fiebre). Alrededor de un tercio de los pacientes presentan síntomas constitucionales de varias semanas de evolución, como fiebre, fatiga, pérdida de peso y sudoración nocturna a menudo acompañados de síntomas respiratorios. La sarcoidosis crónica, con frecuencia recidivante, se caracteriza sobre todo por síntomas relacionados con los órganos afectados. Las manifestaciones clínicas y su frecuencia se representan en la tabla 1.

Las complicaciones de la sarcoidosis intratorácica son: afectación vascular pulmonar, angéitís necrotizante sarcoide (considerada como un variante de las sarcoideosis, caracterizada por confluencia de granulomas no caseificantes asociados con vasculitis granulomatosa que afecta a arterias y vena, con buen pronóstico, estenosis bronquial, afectación pleural y micetomas. Hay casos de sarcoidosis en hepatitis C al tratarla con interferón y hay pacientes HIV que al ser tratados presentan sarcoidosis *de novo*⁽³⁾.

La hipertensión pulmonar arterial (HAP) puede ocurrir en 1-5% de los pacientes con sarcoidosis. La afectación pleural clínicamente significativa aparece en el 2-4% de los pacientes con sarcoidosis; se puede producir neumotórax como consecuencia de rotura de bullas o necrosis de granulomas subpleurales; y derrame pleural sarcoide, que puede ser tanto trasudado o exudado linfocitario.

Los dos hallazgos más característicos de la radiografía de tórax son las adenopatías hiliares simétricas acompañadas de infiltrado intersticial nodular, estos

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de la sarcoidosis.

| Órgano | Frecuencia (%) | Manifestaciones clínicas |
|---------------------|----------------|--|
| Pulmón | > 90 | Asintomáticos, síntomas de EPID. Hiperreactividad bronquial (20%). Tos, disnea y dolor torácico |
| Nariz y senos | 2-18 | Obstrucción nasal, destrucción palatina |
| Sistema linfático | 30 | Adenopatías generalizadas o localizadas |
| Hígado | < 10 | Sin síntomas (40-70%), hepatomegalia (< 20). Alteraciones de la función hepática (colestasis) e hipertensión portal |
| Bazo | Raro | Esplenomegalia (< 5%) sin síntomas |
| Corazón | 5-10 | Arritmias, alteraciones de la conducción. Miocardiopatía. Insuficiencia cardiaca |
| Ojos | 20-35 | Uveítis anterior (aguda). Uveítis posterior (crónica), coriorretinitis, neuritis óptica, glaucoma, conjuntivitis |
| Piel | 25 | Eritema nodoso (agudo), alopecia. Lupus pernio (crónico) |
| Sistema nervioso | < 10 | Parálisis facial (síndrome de Heerfordt), meningitis aséptica, masa cerebral, polineuropatía. Diabetes insípida. Mononeuritis múltiple |
| Riñón y metabolismo | 2-10 | Hipercalcemia, hiper calciuria. Nefrolitiasis, nefrocalcinosis |
| Glándulas salivales | 6 | Parotiditis (síndrome de Heerfordt) |
| Osteoarticular | < 5 | Artralgias, lesiones quísticas, óseas. Poliartritis, miopatía |

TABLA 2. Estadios de la sarcoidosis pulmonar.

| Estadio | Alteraciones radiográficas | Frecuencia (%) |
|---------|--|----------------|
| 0 | Normal | 5-10 |
| I | Adenopatías hiliares bilaterales con o sin adenopatías paratraqueales derechas | 50 |
| II | Estadio I más infiltrados pulmonares | 25 |
| III | Infiltrados pulmonares sin afectación ganglionar | 15 |
| IV | Fibrosis (panal de abejas). Retracción hilar, bullas, quistes | 5-10 |

siven para la estadificación de la enfermedad (Tabla 2). La radiografía de tórax es anómala en el 95% de los casos, en el 5-10% puede mostrar un estudio sin alteraciones al comienzo de la enfermedad. La linfadenopatía es la manifestación más frecuente (80%); puede ser bilateral hilar/paratraqueal, los ganglios se pueden calcificar a veces en forma de cáscara de huevo. A los dos años pueden desaparecer, pero pueden persistir durante muchos años. La afectación pulmonar puede aparecer en forma de: opacidades reticulonodulares (90%), sobre todo apicales, nódulos grandes en el espacio aéreo con broncograma aéreo (sarcoidosis alveolar), y crónica en forma de fibrosis en las zonas media y superior del pulmón. Otras manifestaciones radiológicas pueden ser la formación de quistes en el lóbulo superior, linfadenopatías atípicas y enfermedad

unilateral con lesiones cavitarias o derrame pleural. La TACAR es orientativa para el diagnóstico, ya que confirma la presencia de adenopatías y, cuando hay infiltrados pulmonares, son característicos los patrones nodulillar y reticulonodulillar de distribución subpleural y broncosvascular. Los granulomas sarcoideos tienen una distribución típica a lo largo de los haces broncovasculares y subpleurales, lo que se conoce como distribución perilinfática, de predominio en campos medios y superiores. También podemos encontrar nódulos grandes, aérea de opacidades en vidrio deslustrado, afectación de la vía aérea, masas o conglomerados de predominio superior. Las enfermedades con las que hay que hacer un diagnóstico diferencial radiológico son la linfangitis carcinomatosa, silicosis y neumoconiosis del minero de carbón.

Diagnóstico

El diagnóstico de sarcoidosis necesita un cuadro clínico compatible, la demostración histológica de un granuloma no caseificante y la exclusión de otras causas que pueden ocasionar enfermedades granulomatosas, como infecciones por micobacterias, hongos, enfermedades autoinmunes o trastornos por inhalación.

Se debe valorar la extensión y gravedad de la afectación de órganos, si la enfermedad es estable o progresiva. En presencia de un cuadro clínico compatible, el primer paso es elegir la zona para practicar la biopsia. La biopsia transbronquial es la más útil para la demostración de los granulomas por su alta sensibilidad (80-90%). El LBA muestra linfocitosis con aumento del cociente linfocitos T CD4/CD8. Un cociente $CD4+/CD8+ > 3,5$ es muy característico de sarcoidosis, con una especificidad del 94%. El EBUS-TBNA ha reemplazado a la mediastinoscopia en la evaluación de los ganglios mediastínicos e hiliares⁽¹⁰⁾. La PET detecta aumento de la actividad metabólica en pacientes con sarcoidosis pulmonar, puede evaluar la inflamación sistémica, ayudando a identificar actividad extrapulmonar, por ejemplo cardíaca, así como localizar lugares ocultos para posibles biopsias⁽¹¹⁾. No es necesaria la confirmación histológica en el síndrome de Löfgren, Heerfordt y adenopatías hiliares bilaterales asintomáticas⁽¹⁰⁾.

La respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada está disminuida durante los periodos de actividad. Una enzima convertidora de angiotensina ligeramente elevada nunca es diagnóstica. Se encuentra elevada en el 40-80% de pacientes, pero no es específica, tiene falsos positivos, pues puede aumentar en otras enfermedades granulomatosas. Los niveles séricos del receptor soluble del IL-2 es otro marcador que se ha utilizado en la valoración de la severidad y actividad de la sarcoidosis. Pero en la actualidad no existe un biomarcador útil en el diagnóstico o exclusión de la sarcoidosis⁽¹⁰⁾. A todos los pacientes se recomienda realizar hemograma, bioquímica con calcio, enzimas hepáticas, creatinina, BUN, análisis de orina, ECG, examen oftalmológico, tuberculina.

La exploración funcional respiratoria es útil para determinar el grado de afectación funcional, el pronóstico, el seguimiento y la valoración del tratamiento. Lo más característico es la existencia de un patrón restrictivo con disminución de los volúmenes pulmonares,

como son la capacidad vital y capacidad pulmonar total. La capacidad de difusión del monóxido de carbono es el más sensible de los parámetros de función pulmonar. También puede observarse obstrucción al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial, que puede reflejar la presencia de inflamación granulomatosa en la mucosa bronquial⁽¹⁰⁾.

Pronóstico

Es muy variable, con una tendencia de la enfermedad a regresar o aumentar, tanto espontáneamente como en respuesta al tratamiento. En el síndrome de Löfgren la remisión espontánea se observa en el 85% de los casos. En la sarcoidosis pulmonar el pronóstico depende del estadio radiográfico: estadio I, remisión en el 85% de los casos en los dos años siguientes al diagnóstico; en el estadio II, en el 40-70%; en el estadio III, en el 10-20%; estadio IV, en el 0%. Los factores de mal pronóstico incluyen: lupus pernio, uveítis crónica, edad de inicio > 40 años, hipercalcemia crónica, nefrocalcinosis, raza negra, sarcoidosis pulmonar progresiva, afectación de la mucosa nasal, lesiones óseas quísticas, neurosarcoidosis, afectación miocárdica e insuficiencia respiratoria crónica⁽¹²⁾.

Se aconseja seguir la evolución hasta tres años después de la remisión o de la finalización del tratamiento, ya que en el 10% de los casos se observa recidiva.

Tratamiento

En general, se debe ofrecer el tratamiento de la sarcoidosis para paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida o para evitar la enfermedad en los órganos diana. La evaluación de la respuesta al tratamiento incluye estudios funcionales como la FVC y Rx de tórax. El tratamiento inicial consiste en la administración de glucocorticoides. No existe consenso respecto a la dosis inicial, momento de la reducción e interrupción del tratamiento. No obstante, como resultado de estudios controlados, se deducen pautas más o menos uniformes⁽¹⁴⁾.

Los esteroides orales mejoran la radiografía del tórax, síntomas y espirometría durante más de 6-24 meses. No hay ningún dato más allá de los 2 años que indique si modifican la progresión de la enfermedad a largo plazo⁽¹³⁾. Su indicación está bien definida en la sarcoidosis extrapulmonar grave, principalmente en la afección cardíaca, neurológica, ocular, hepática, muscu-

TABLA 3. Tratamiento: fármacos alternativos a los glucocorticoides.

| Fármaco | Dosis | Indicaciones |
|---------------------------|------------------------------|---|
| Inmunosupresores | | |
| Metotrexato | 5-10 mg/semana | Reducción de la dosis de glucocorticoides |
| Azatioprina | 50-150 mg/día (máx. 3 mg/kg) | Sarcoidosis crónica refractarias a glucocorticoides |
| Leflunomida | 10-20 mg/día | |
| Micofenolato | 500-1.500 mg/12 h | |
| Agentes biológicos | | |
| Infliximab | 5 mg/kg/día | |

lar, cutánea e hipercalcemia. En la sarcoidosis pulmonar en el estadio I no está indicado el tratamiento. En los estadios II y III se instaura tratamiento si hay sintomatología y/o alteraciones funcionales respiratorias; si no existe sintomatología o alteraciones funcionales, el tratamiento debe iniciarse a los 6 meses del diagnóstico si persisten los infiltrados intersticiales o cuando existan signos de progresión de la enfermedad. En el estadio IV deben tratarse todos los pacientes. La dosis inicial es de 30-40 mg/día de prednisona durante un mes, que se disminuye de forma paulatina hasta una dosis de 7,5-10 mg/día en un periodo de 6 meses. Es recomendable que la duración del tratamiento sea de al menos 12 meses. En el estadio IV la dosis inicial es de 1 mg/kg. Las recaídas obligan a modificar o reiniciar la pauta y mantener la dosis efectiva. La budesonida inhalada se ha utilizado en la hiperreactividad bronquial y como terapéutica de mantenimiento en pacientes con sarcoidosis leve tratados inicialmente con corticoides orales⁽¹²⁾. Muchos pacientes necesitan tratamiento con glucocorticoides a largo plazo y esto puede originar una comorbilidad significativa, así se han estudiado fármacos alternativos o ahorradores de esteroides; como el metotrexato, que ha sido el más utilizado, pero también la azatioprina, leflunamida y micofenolato han sido útiles. Los agentes biológicos, especialmente los anticuerpos monoclonales (anti-TNF) como el infliximab, han demostrado su eficacia en pacientes en los que han fracasado otros tratamientos⁽¹⁴⁾. En la tabla 3 se especifican las dosis de estos fármacos. Para tratar la sarcoidosis cardiaca y neurológica se han usado dosis de prednisona más altas (80-100 mg al día). Y la metilprednisona IV, en dosis de 30 mg/kg para 1-5 días, se ha recomendado como tratamiento para la neurosarcoidosis refractaria al tratamiento. La

hipertensión pulmonar precapilar puede responder a los vasodilatadores pulmonares. Hay estudios donde se ha encontrado mejoría utilizando bosentán⁽¹⁴⁾. Así, recomienda mantener al paciente con dosis menores de 10 mg diarios de prednisona; si no se controla con esa dosis, iniciar tratamiento con inmunosupresores; si hay respuesta, mantenerlo con o sin corticoides y, en caso de ausencia de respuesta, iniciar tratamiento con infliximab⁽¹⁴⁾.

El trasplante pulmonar es el último recurso para el paciente que acaba desarrollando insuficiencia respiratoria; el parámetro que mejor sugiere un mal pronóstico es la hipertensión pulmonar⁽⁹⁾. Se han descrito casos de recurrencias de sarcoidosis en los pulmones trasplantados.

ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA

También conocida como neumonitis por hipersensibilidad (NH), es un síndrome pulmonar complejo, resultado de una inflamación del parénquima pulmonar, mediado por el sistema inmune y provocado por la inhalación repetida de una amplia variedad de productos orgánicos, y ocasionalmente inorgánicos, a los cuales el paciente está previamente sensibilizado.

Etiología

Las causas de AAE son cada vez más numerosas, dada la amplia variedad de productos orgánicos que el ser humano puede inhalar. Los antígenos implicados se pueden clasificar en cinco grandes categorías y cada uno reproduce un prototipo de enfermedad (Tabla 4)⁽¹⁵⁾. Los más frecuentes son los procedentes de proteínas aviares (pulmón del cuidador de aves), hongos y agentes microbiológicos, como las especies de actinomicetos termofílicos (p. ej., *Saccharopolys-*

TABLA 4. Principales tipos de alveolitis alérgica extrínseca (AAE) en función de los antígenos más comunes.

| Antígeno | Origen | Denominación de la AAE |
|---------------------------------------|---|--|
| Bacterias | | |
| <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> | Heno enmohecido | Pulmón del granjero |
| <i>Thermoactinomyces v.</i> | Aire acondicionado | AAE del aire acondicionado |
| Hongos | | |
| <i>Aspergillus</i> | Heno enmohecido, cereal | Pulmón del granjero |
| <i>Aspergillus</i> | Abono enmohecido, setas | Pulmón del cultivador de setas |
| <i>Trichosporon cutaneum</i> | Polvo doméstico | Neumonitis estival japonesa |
| <i>Penicillium species</i> | Corcho enmohecido | Suberosis |
| <i>Penicillium casei</i> | Queso | Pulmón del trabajador de queso |
| <i>Alternaria species</i> | Madera enmohecida | Pulmón del carpintero |
| Micobacterias | | |
| <i>Mycobacterium avium</i> | Moho en techos, aguas calientes (piscinas, jacuzzi, saunas) | Pulmón de tina caliente. Pulmón de piscinas |
| Proteínas animales | | |
| Excrementos, suero y plumas de aves | Palomas, loros, patos, periquitos etc. | Pulmón del cuidador de aves |
| Proteínas de aves | Almohadas, edredones de plumas | Pulmón del edredón de plumas |
| Proteínas de gusanos de seda | Polvo de capullos y larvas de gusanos de seda | Neumonitis del productor de seda |
| Productos químicos | | |
| Diisocianatos, anhídrido trimetílico | Poliuretanos, pinturas, tintes, pegamentos | Pulmón del trabajador químico |

pora rectivirgula) (pulmón del granjero)^(16,17). En nuestro medio destacan también la espartosis, alveolitis por acondicionador de aire, pulmón del humidificador ultrasónico, de isocianato, de los limpiadores de embutidos y pulmón de la *Candida*⁽¹²⁾. En los últimos años se han reconocido numerosos agentes (p. ej., antígenos de micobacterias) como causa establecida de AAE^(18,19).

Epidemiología

Dado que no se producen por un mismo agente etiológico, y la falta de consenso en sus criterios diagnósticos, es difícil establecer su prevalencia, que variará por ejemplo de acuerdo a la industria y la ocupación. Según datos de registros de enfermedades pulmonares intersticiales de tres países europeos, la NH representa un 4-15% de todas las enfermedades intersticiales⁽²⁰⁾. Se presenta más frecuentemente en varones y en la quinta década de vida y con menor frecuencia en fumadores.

Inmunopatogénesis

El hecho de que muy pocos de los individuos expuestos a los antígenos desarrollen la enfermedad, sugiere preexistencia de susceptibilidad genética, pero su caracterización aún no ha sido claramente establecida. La inmunopatogénesis de la enfermedad parece ser similar, independientemente del agente causante, y están implicadas tanto la respuesta humoral como la celular.

En la forma aguda la inflamación pulmonar está mediada por inmunocomplejos (títulos elevados en suero de precipitinas IgG específicas frente al antígeno y neutrofilia alveolar). En cambio, las formas subaguda y crónica se caracterizan por una respuesta inmune exagerada mediada por células T, lo que contribuye a la característica alveolitis linfocítica.

El proceso inmune que conduce a enfermedad persistente y progresión a fibrosis está menos claro, pero se caracteriza por incremento de linfocitos T CD4+ y del cociente CD4+/CD8+⁽¹⁵⁾.

Histología

La forma aguda se caracteriza por inflamación alveolo-intersticial con depósitos de fibrina, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas y asociada de forma variable con hallazgos de la forma subaguda. En la forma subaguda aparece la "tríada histológica" con infiltrado intersticial, bronquiolitis y granulomas poco organizados. La forma crónica presenta un grado variable de fibrosis intersticial. Los granulomas de los estadios precoces pueden persistir o desaparecer⁽¹⁵⁾.

Clínica

Tradicionalmente, la AAE se ha clasificado como aguda, subaguda y crónica, en relación con la intensidad y la duración de la exposición al agente causal^(12,16).

1. **Forma aguda:** suele manifestarse entre las 2 y 8 horas de la exposición antigénica y cursa con disnea, tos y opresión torácica. Se puede acompañar de síntomas sistémicos (astenia, fiebre, artromialgias, sudoración). Desaparecen progresivamente en horas/días, pero reaparecen en caso de reexposición al antígeno. En la exploración física destacan los crepitantes en velcro, que persisten más allá del episodio agudo.
2. **Forma subaguda:** ocurre tras inhalaciones continuadas, pero no masivas, del agente causal. Presenta manifestaciones clínicas más atenuadas, con febrícula, tos y disnea de esfuerzo, además de síndrome consuntivo.
3. **Forma crónica:** es la evolución de las formas aguda y subaguda ante una exposición mantenida al antígeno. Se caracteriza por disnea progresiva, tos, astenia y pérdida de peso. A menudo estos pacientes desarrollan fibrosis progresiva, en las formas avanzadas, indistinguible de la FPI. La retirada de la exposición al antígeno solo producirá una discreta mejoría sintomática.

Diagnóstico

Se basa en la existencia de clínica compatible y contacto temporal con la fuente antigénica sospechosa. Apoyarán el diagnóstico una radiología y espirometría compatibles, la mejoría tras la supresión de la exposición al antígeno y la positividad de las IgG específicas. En las ocasiones de diagnóstico difícil estarán indicadas pruebas invasivas, como la prueba de provocación bronquial específica con antígeno y la broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial.

TABLA 5. Criterios diagnósticos de la alveolitis alérgica extrínseca (precisa 4 criterios mayores y al menos 2 menores).

Criterios mayores

- Clínica compatible
- Evidencia de exposición a antígeno sospechoso o detección de precipitinas en suero o LBA frente al mismo
- Radiología simple o TACAR compatible
- LBA con linfocitosis
- Histología compatible
- Prueba de provocación específica positiva

Criterios menores

- Crepitantes bibasales en velcro
- DLCO disminuida
- Hipoxemia en reposo o esfuerzo

Debido a la dificultad en su diagnóstico, se ha pretendido estandarizar el mismo con criterios diagnósticos, confirmándose con cuatro mayores y al menos dos menores (Tabla 5)⁽¹²⁾.

1. Radiología

La radiografía de tórax muestra hallazgos más inespecíficos, sobre todo en la forma aguda/subaguda, pudiendo ser incluso normal.

En el TACAR, en la forma aguda aparecen áreas en vidrio deslustrado y patrón micronodulillar. En la forma subaguda los hallazgos son más específicos e incluyen una combinación variable de áreas de baja atenuación, vidrio deslustrado y nódulos milimétricos poco definidos, de distribución centrolobulillar y predominante en lóbulos superiores. La fase crónica es similar a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con fibrosis infiltrativa difusa y patrón en "panal", aunque con predominancia en lóbulos superiores, lo que la distingue de la anterior.

2. Función pulmonar

Característica una caída de capacidad vital y de TLC, y disminución de la distensibilidad y DLCO, acompañada de hipoxemia.

3. Inmunología

Demostración de precipitinas específicas a los antígenos sospechosos (mayoritariamente tipo IgG y también IgA e IgM) (indicativas solo de exposición, no de enfermedad).

4. Lavado broncoalveolar

Es muy sensible para el diagnóstico de NH y los hallazgos consisten en un incremento en el recuento celular total, con linfocitosis muy marcada (inusual en otras enfermedades con las que se establece el diagnóstico diferencial) y cociente CD4+/CD8+ disminuido (aunque puede ser variable dependiendo de distintas situaciones, como el tipo de antígeno, intensidad de exposición, hábito tabáquico o estadio clínico)⁽²¹⁾.

5. Provocación bronquial específica

Se considera el "patrón oro", pero dada la escasez de antígenos estandarizados (implica preparación previa del extracto antigénico) y el riesgo que conlleva, solo debe ser realizada en pacientes seleccionados (CVF y DLCO > 60% previamente) y por personal cualificado y en centros especializados⁽¹⁶⁾. Consiste en exponer al paciente unos 15 minutos a un aerosol con extracto estandarizado y la realización posterior, cada hora, de pruebas de función pulmonar, temperatura y recuento de neutrófilos. Se considera positivo según los criterios expuestos en la tabla 6⁽¹²⁾. Otra forma de llevarla a cabo es la exposición directa a la fuente antigénica en el ambiente sospechoso durante cinco días seguidos.

6. Biopsia pulmonar

La biopsia transbronquial puede mostrar hallazgos histológicos típicos, que en un contexto clínico adecuado, pueden ser suficientes para diagnóstico. La criobiopsia es una técnica innovadora que aporta muestras más grandes, lo que aumenta la sensibilidad de la biopsia transbronquial.

Pronóstico y tratamiento

En general, en la fase aguda el pronóstico es bueno con un diagnóstico y tratamiento a tiempo y la retirada de la exposición. En cambio, las formas subaguda y crónica (en particular en casos de pulmón del cuidador de aves) a menudo progresan irreversible a fibrosis. Actualmente el hallazgo de fibrosis en biopsia pulmonar o TACAR es indicativo de mal pronóstico⁽²²⁾.

La profilaxis es fundamental para evitar esta patología, reconocida como enfermedad profesional en España. Para reducir la exposición ocupacional son esenciales mejoras en las condiciones de trabajo en industrias y agricultura (filtros, mascarillas, sistemas de ventilación) y también es importante minimizar la

TABLA 6. Criterios diagnósticos en la prueba de provocación bronquial (un criterio es suficiente).

- Disminución > 15% de la FVC o > 20% de la DLCO
- Disminución entre 10-15% de la FVC y, además, unos de los siguientes:
 - Aumento de 20% de neutrófilos en sangre periférica
 - Cambios radiográficos evidentes
 - Disminución de la Sat O₂ > 3%
 - Síntomas clínicos (temperatura corporal > 0,5°C respecto a la basal, tos, disnea, artromialgias, opresión torácica, crepitantes)
- Disminución de la FVC, aunque sea menor del 10%, con al menos tres de los criterios del punto 2

exposición doméstica a antígenos microbiológicos o aviaries (adecuado acondicionamiento de las viviendas).

El tratamiento farmacológico consiste básicamente en corticoides sistémicos, que aunque aceleran la normalización clínica, radiológica y funcional de las formas agudas, su eficacia a largo plazo no está demostrada⁽¹⁹⁾. En las formas subagudas pueden ser suficientes 3-6 meses de tratamiento esteroideo para conseguir remisión. Sin embargo, en las formas subagudas progresivas y crónicas pueden ser necesarios tratamientos más prolongados. Se inicia con 0,5-1 mg/kg/día de prednisona durante 4-6 semanas, seguido de una reducción progresiva hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de unos 10 mg/día. Algunos autores han encontrado mejoría sintomática con el uso de corticoides inhalados, aunque la evidencia de eficacia es escasa.

El trasplante pulmonar estará recomendado en las formas crónicas progresivas con fibrosis pulmonar avanzada⁽¹⁶⁾.

EOSINOFILIAS PULMONARES (EP)

Introducción

Las EP agrupan a un conjunto heterogéneo de enfermedades que tienen en común la asociación de infiltrados pulmonares y eosinofilia en sangre periférica o en pulmón. Su incidencia es variable en función de la geografía y factores ambientales. Las principales entidades nosológicas, se recogen en la tabla 7⁽²³⁾. La clínica varía, desde formas paucisintomáticas con síntomas como fiebre, sudoración, disnea, tos seca o pérdida de peso, hasta otras de progresión hacia la insuficiencia respiratoria fatal.

TABLA 7. Clasificación de las eosinofalias pulmonares.

| |
|---|
| Primarias |
| Limitadas a pulmón |
| <ul style="list-style-type: none"> Eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler) Neumonía eosinófila crónica idiopática |
| Sistémicas |
| <ul style="list-style-type: none"> Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss) Síndrome hipereosinofílico idiopático |
| Secundarias |
| Infecciones |
| <ul style="list-style-type: none"> Paso pulmonar de larvas de parásitos (síndrome de Löffler) Parásitos (p. ej., eosinofilia tropical por filaria) Hipersensibilidad a hongos y otras micosis oportunistas (<i>Aspergillus</i>, coccidiomicosis) |
| Reacción a fármacos y tóxicos |
| <ul style="list-style-type: none"> Medicamentos, suplementos nutricionales (triptófano), drogas inhaladas (cocina, p. ej.) |
| Asociada a otras enfermedades |
| <ul style="list-style-type: none"> Reumáticas (artritis reumatoide) De vías aéreas, como bronquiolitis eosinofílica o asma Neumopatía intersticial (eosinofilia secundaria a histiocitosis) |
| Asociadas a neoplasias (enfermedad de Hodgkin) |

La exploración complementaria evidencia en la mayoría de pacientes cifras por encima de 400/uL de eosinófilos en sangre, un descenso de la transferencia de CO y un patrón ventilatorio restrictivo en la espirometría excepto en la enfermedad de Churg-Strauss y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) en las que es de tipo obstructivo. Tanto la radiografía (Rx) de tórax como la TAC de alta resolución (TACAR) muestran infiltrados alveolares multifocales distribuidos por la periferia del pulmón, recurrentes y de predominio en lóbulos superiores.

Las cifras elevadas de eosinófilos también se pueden obtener en casos de actividad de la enfermedad en el lavado broncoalveolar (BAL) durante la fibrobroncoscopia. Generalmente, con los hallazgos clínicos, analíticos, radiológicos y del BAL es suficiente para llegar al diagnóstico y no se requiere realizar biopsia transbronquial (BTB) salvo casos inciertos. Es muy importante la anamnesis correcta para conocer

la exposición a fármacos, tóxicos ambientales y otros agentes etiológicos.

Primarias

1. Neumonía eosinófila crónica

Se trata de una entidad de causa desconocida que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, no fumadoras y con antecedentes de asma, atopia, rinitis o poliposis nasal en más del 50% de los casos⁽²⁴⁻²⁶⁾. La clínica es subaguda o crónica, con malestar general, fiebre, disnea, sibilancias, tos o pérdida de peso. La afectación radiológica es siempre bilateral, presentando infiltrados pulmonares bilaterales periféricos en campos superiores y medios a modo de "negativo" del edema agudo de pulmón en un 50% de pacientes, siendo raro el derrame pleural bilateral. En la TAC se pueden observar, además, adenopatías mediastínicas en la mitad de los casos^(24,25). Pueden estar elevadas las cifras de IgE y hay leucocitosis con eosinofilia en un 90% y en el esputo en un 50% de pacientes⁽²⁴⁾. Las pruebas funcionales respiratorias expresan un patrón ventilatorio mixto, restrictivo u obstructivo, hipoxemia, disminución de la difusión y aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno.

Al diagnóstico de sospecha se llega habitualmente a través de una clínica sugestiva y las lesiones radiográficas y a la confirmación por la eosinofilia del 30-50%^(24,26) en el BAL y los infiltrados eosinófilos con zonas de bronquiolitis^(26,27) en la BTB. La biopsia, que no es obligatoria para el diagnóstico, muestra acúmulo de histiocitos y eosinófilos en parénquima e intersticio, con neumonía organizada y fibrosis⁽²⁸⁾. Deben descartarse otras causas de eosinofilia, como fármacos o infecciones.

El tratamiento esteroideo debe mantenerse durante largo tiempo para evitar la recidiva. La dosis de inicio es de 40-60 mg/día para reducir lentamente entre 3 y 9 meses hasta su supresión total o para dejar la mínima dosis eficaz que evite la recaída. Estas se tratan reiniciando dosis de 40 mg al día con reducción en 3 o 4 semanas⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Aunque no suele ser habitual la remisión espontánea, el pronóstico suele ser excelente con los corticoides. Sin embargo, puede haber casos de progresión hasta la insuficiencia respiratoria aguda grave con necesidad de ventilación mecánica.

2. Neumonía eosinófila aguda

Es la forma más grave de las EP. De naturaleza idiopática, afecta a personas sanas sin predominio de sexo y suelen ser jóvenes. Se ha relacionado con el inicio del consumo de tabaco y con la exposición al polvo de renovación de interiores o derribos^(28,29). Los afectados de forma aguda debutan con síntomas como fiebre elevada, tos seca, disnea, artromialgias, dolor torácico e hipoxemia, que pueden evolucionar a insuficiencia respiratoria que requiera ingreso en UCI con soporte ventilatorio hasta en un 50% de los casos. En la auscultación se perciben crepitantes secos "tipo velcro" en más del 80% de los casos^(24,25,27) y sibilancias.

Análiticamente destaca leucocitosis pero leve o nula eosinofilia y un aumento considerable de la IgE. Los eosinófilos están incrementados en un 20-50% en el BAL^(29,30), así como los linfocitos y polimorfonucleares (PMN), datos muy sugestivos de este diagnóstico.

La radiografía muestra infiltrados intersticiales finos, simétricos, no periféricos, con líneas B de Kerley, que se tornan en alveolo-intersticiales difusos y confluentes. El derrame pleural bilateral es frecuente^(25,30). Hay hipoxemia, un patrón ventilatorio restrictivo y descenso de la difusión. Salvo para el diagnóstico diferencial, no se precisa la toma de muestra histopatológica, la cual exhibirá infiltración eosinófila y daño alveolar difuso^(26,27).

La evolución suele ser buena sin recaídas, con ocasionales remisiones espontáneas y con mejoría funcional tras el tratamiento corticoideo. Los esteroides se usan a dosis de 60-125 mg/6 h de prednisona o metil-prednisolona hasta la mejoría, con mantenimiento de 40-60 mg/día durante 2-4 semanas y posterior reducción progresiva hasta la supresión⁽³⁰⁾.

3. Síndrome hipereosinofílico idiopático

Es una forma rara de EP, de causa incierta con mal pronóstico sin tratamiento. Se presenta con predominio masculino (7/1), en edades medias de la vida y se caracteriza por una afectación multiorgánica atribuible a eosinofilia tisular, en el contexto de una considerable eosinofilia en sangre periférica (> de 1.500 células/mcl) durante más de 6 meses una vez descartadas otras causas. Se apunta como posible mecanismo fisiopatológico una alteración en la proliferación clonal de eosinófilos o linfocitos^(23,24,28,29). Por ello se clasifican en **primarias** (neoplásicas), **secundarias** (reactivas o linfocítica), en la que se asocia

a angioedema, urticaria y niveles de IgE elevados e **idiopáticas** (sin desorden proliferativo).

La afectación pulmonar, observada hasta en un 40-50% de los casos^(24,28,29), se manifiesta con tos seca, sudoración nocturna y pérdida de peso que puede evolucionar hacia distrés respiratorio. Las imágenes del tórax son de infiltrados nodulares bilaterales, periféricos y fugaces, signos de hipertensión pulmonar, fibrosis y derrame pleural. En el TACAR se visualiza un patrón en "vidrio deslustrado". Los eosinófilos aumentan en el BAL hasta un 70% cuando hay afectación pulmonar. Anatomopatológicamente los hallazgos son de infiltrados eosinofílicos intersticiales con áreas de necrosis, sin vasculitis y evolución hacia la fibrosis.

La afectación cardíaca es la mayor responsable de la morbimortalidad en la forma primaria y cursa con insuficiencia cardíaca, fibrosis endomiocárdica, miocardiopatía restrictiva, trombos intracavitarios y valvulopatías. Otras afectaciones orgánicas son: anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, cambios neuropsiquiátricos, neuropatías, accidentes vasculares cerebrales, artromialgias, episodios tromboembólicos, insuficiencia renal, y alteraciones dérmicas y gastrointestinales.

Se usa prednisona a dosis de 1 mg/kg/día hasta mejoría del paciente para después reducir y mantener 1 año con dosis mínima en días alternos. Si no hay respuesta, se usa hidroxiurea a dosis de 0,5 mg-1,5 g/día e interferón- α . Para los episodios tromboembólicos se usa anticoagulación. Se ha utilizado también busulfán, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, vincristina, etopóxido, anti IL5, anti CD52, trasplante de médula ósea y recientemente con imatinib. El tratamiento de la forma no idiopática será coordinado con hematología siguiendo las guías de la OMS^(24,26). La supervivencia oscila alrededor del 70% a los 10 años.

Secundarias

1. Fármacos

Los fármacos representan una de las causas más frecuentes de EP y son múltiples los que pueden ocasionarla. Los principales implicados son los AINES, algunos quimioterápicos y antibióticos (sulfamidas)^(24,25). Es importante, en caso de sospecha, consultar las bases de datos de tóxicos pulmonares.

La presentación clínica es variable, cursando desde síntomas leves como febrícula, tos y disnea, junto a

infiltrados pulmonares fugaces, hasta agravamiento con insuficiencia respiratoria, neumonitis, hipertensión arterial pulmonar y fibrosis. No obstante, la afección suele remitir al abandonar el fármaco sin necesidad de corticoides o precisar pauta corta de los mismos.

Hay dos síndromes destacados de eosinofilia y afectación pulmonar en este apartado, como son el denominado síndrome de mialgias con eosinofilia, que se produce por consumo de derivados de L-triptófano, y el síndrome de aceite tóxico secundario a la ingestión de aceite de colza adulterado.

2. Parásitos

Los principales parásitos involucrados en el desarrollo de EP son *Ascaris lumbricoides*, *toxocara*, *Anquilostoma* y *Strongiloides*, siendo el primero el más frecuente en humanos y el relacionado con la etiología del síndrome de Löffler. Predomina en estas infecciones la patología gastrointestinal, siendo más rara la enfermedad pulmonar, que suele ser propia de huéspedes inmunocomprometidos^(26,31). Los síntomas debutan de manera insidiosa o como hiperreactividad bronquial, confundida a veces con asma bronquial, incluso con hemoptisis, a lo que se añaden infiltrados pulmonares recurrentes y eosinofilia sanguínea. En la radiografía se observan infiltrados alveolointersticiales. Para llegar al diagnóstico se necesita demostrar la presencia del parásito o sus huevos en esputo, líquido pleural, BAL o biopsia, salvo claro diagnóstico de parasitosis intestinal concomitante. En cuanto al tratamiento, están contraindicados los corticoides por el riesgo de diseminación de la infección y se usan derivados antiparasitarios específicos: en *Ascaris* se usa mebendazol (100 mg/2 veces al día/3 días) o piperacina (4 g en dosis única)^(25,26,31).

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL)

Definición y epidemiología

La HCL es una enfermedad multisistémica, de etiología desconocida, con diversos perfiles clínicos según edad y el grado de extensión, caracterizada por la proliferación monoclonal y la infiltración de distintos órganos por células de Langerhans (CL: célula diferenciada de la línea monocito-macrófago, que con microscopía electrónica muestran las clásicas estructuras citoplasmáticas pentalaminares denominadas cuerpos X

o gránulos de Birbeck y con expresión de antígenos CD1a y CD207). Clásicamente la HCL engloba la forma aguda o enfermedad de Letterer-Siwe, que afecta a lactantes con evolución rápidamente progresiva; la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, que aparece en la niñez-adolescencia, caracterizada por la tríada de diabetes insípida, exoftalmos y lesiones osteolíticas múltiples en el cráneo; y la histiocitosis X, también denominada granuloma eosinófilo o granulomatosis de CL de localización preferente pulmonar como forma tardía del adulto^(32,33).

La HCL pulmonar afecta a adultos jóvenes, a ambos sexos. La asociación con el hábito tabáquico es muy estrecha (más del 95% de los pacientes son o han sido fumadores). Se especula que podría tratarse de un proceso reactivo policlonal inducido por antígenos del humo del tabaco⁽³²⁾.

Histopatogenia

El hallazgo de células de Langerhans en el tejido pulmonar es característico de la HCL pero no exclusivo y es posible encontrarlas en fumadores, fibrosis pulmonar y carcinoma bronquioloalveolar. En la HCL aparecen agrupadas en racimos y número superior. En estadios iniciales de la enfermedad, las lesiones tienen distribución broncovascular, posteriormente aparece un infiltrado celular en forma de nódulos de hasta 1,5 cm, pobremente delimitado y con frecuencia presentan una cavitación central. Aunque los infiltrados nodulares pueden regresar, con más frecuencia la lesión avanza, depositándose fibras colágenas y apareciendo extensa fibrosis con formación de quistes de tamaño variable.

Características clínicas y radiológicas

La clínica es inespecífica. Hasta en un 25% de los casos cursan de forma asintomática. En los pacientes sintomáticos, el curso de la enfermedad suele ser insidioso y los síntomas más frecuentes son: tos no productiva, disnea, síndrome constitucional, fiebre, dolor torácico, hemoptisis, dolores óseos. El dolor torácico puede deberse a la afectación granulomatosa ósea o a la presencia de neumotórax espontáneo que aparece en un 25% de los pacientes y puede ser recurrente⁽³²⁻³⁵⁾. Entre las manifestaciones extrapulmonares se observan: lesiones óseas osteolíticas en cráneo, mandíbula, costillas o pelvis en el 20%, cutáneas, ganglionares; más infrecuente es la diabetes

insípida (15%). En la Rx de tórax muestra infiltrados intersticiales con pequeños quistes aéreos de predominio apical. En la TACAR se observa la combinación de múltiples quistes y nódulos, de paredes bien definidas, con distribución difusa de predominio en zonas medias y superiores. En la función pulmonar la alteración más frecuente (70-90%) es el descenso de la DLCO y patrón obstructivo solo en el 50% con disminución de la distancia recorrida en 6 minutos⁽³²⁾.

Diagnóstico

Junto a la clínica y radiología, la biopsia pulmonar abierta es la prueba *gold standard*, aunque la broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial puede ser suficiente; la presencia de más de un 3-5% de células Langerhans confirma el diagnóstico, su identificación se facilita por tinción inmunohistoquímica para la proteína S-100 y el antígeno CD1A, así como la demostración por microscopía electrónica de los gránulos de Birbeck^(32,33).

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es variable, puede resolverse espontáneamente, permanecer estable o evolucionar a fibrosis pulmonar⁽³⁴⁾. El tratamiento consiste en el abandono del tabaco con resolución en un 50% de los casos⁽³²⁾. Si no remite, los glucocorticoides, en las dosis recomendadas para otras EPID, pueden ser eficaces. Ningún agente citotóxico ha demostrado clara efectividad hasta la fecha.

En estadios finales puede precisar trasplante pulmonar sin descartar que recidive la HCL⁽³²⁾.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS (LAM)

Definición

La LAM es una rara enfermedad multisistémica, de causa desconocida, que afecta casi exclusivamente a mujeres en edad fértil de raza caucásica, en la que se produce una proliferación anormal de células musculares lisas (células LAM) que lleva a la formación de quistes pulmonares, anomalías linfáticas (linfangioleiomiomas) y angiomiolipomas renales.

Etiopatogenia y epidemiología

La forma de presentación puede ser esporádica o en más de la mitad de los casos asociada con la esclerosis tuberosa (ET), síndrome autosómico dominante

causado por las mutaciones de los genes *TSC1* o *TSC2*, que producen hamartomas generalizados. Los genes *TSC1* o *TSC2* codifican, respectivamente, hamartina y tuberina, dos proteínas controladoras de la actividad de la vía de señalización de la diana de la rapamicina en mamíferos o mTOR, que juega un importante papel en el desarrollo, multiplicación y supervivencia celular. La desregulación de esta diana estaría detrás de la aparición de la LAN⁽³⁶⁾.

En la patogénesis de esta enfermedad se han implicado factores hormonales pero con nulos resultados a la hora del tratamiento.

La incidencia y prevalencia de la LAM son desconocidas, pero se estima que padecen LAM esporádica entre 3 y 7 mujeres por millón, mientras que las afectadas por ET desarrollarán quistes pulmonares en un 80% de los casos⁽³⁶⁾.

Histología

En la LAM la estructura pulmonar se ve distorsionada por la presencia de lesiones quísticas difusas por la proliferación anormal de células musculares lisas en torno a los bronquiolos terminales, arteriolas, vénulas y linfáticos hiliares y mediastínicos. También puede haber afectación extrapulmonar del conducto torácico, mediastino, retroperitoneo, junto a angiomiolipomas renales y linfangioleiomiomas pélvicos⁽³⁷⁾.

Clínica y radiología

Es una enfermedad que se presenta alrededor de los 40 años. Tras un largo periodo asintomático, las pacientes debutan con disnea progresiva, tos seca y neumotórax que lo padecerán a lo largo de la evolución un 75% de ellas. Más raros son síntomas como hemoptisis, quilotórax o dolor torácico. Puede haber un retraso en el diagnóstico de meses o años al confundirse los síntomas con asma o EPOC.

En la radiografía de tórax se observa un patrón de opacidades micronodulillares que evolucionan a quistes de pared fina en las bases pulmonares. La TAC de tórax proporciona una caracterización más precisa de estas lesiones.

En la LAM evolucionada se observa funcionalmente un patrón obstructivo o mixto con aumento de volúmenes pulmonares y reducción de la capacidad de difusión. Existe una disminución de la tolerancia al ejercicio, con anomalías del intercambio de gases, limitación ventilatoria e hipoxemia.

Diagnóstico y pronóstico

Aunque el diagnóstico se basa en los hallazgos histológicos, accesibles por medio de la biopsia transbronquial, se considera suficiente una clínica compatible en una paciente joven con los hallazgos pulmonares de la TAC, sobre todo si se asocian a la clínica extrapulmonar.

La LAM evoluciona de manera variable, generalmente con lenta progresión hasta la insuficiencia respiratoria y con posibles periodos de quiescencia.

Tratamiento

Las terapias utilizadas para el tratamiento de la LAM hasta hace unos años (medroxiprogesterona, tamoxifeno, danazol y la ooforectomía) no parecen haber sido útiles y el tratamiento ha consistido en el consejo para evitar el embarazo y los viajes en avión, el de soporte con beta 2-agonistas, el tratamiento de los neumotórax o quilotórax y el proponer el trasplante pulmonar en fases avanzadas.

Las investigaciones de los últimos años sugieren que el sirolimus o rapamicina (inmunosupresor usado contra el rechazo de trasplantes y en el tratamiento de la ET) puede mejorar la función pulmonar en pacientes con LAM. Otras líneas de investigación prometedoras son el tratamiento de sirolimus o everolimus, junto a hidroxiclороquina o simvastatina⁽³⁶⁾.

MICROLITIASIS ALVEOLAR (MA)

Definición , patogenia y epidemiología

La MA es una rara enfermedad, caracterizada por el depósito intraalveolar de compuestos de calcio y sales de fosfato llamados calcoferitas o microlitos junto a calcificaciones extrapulmonares en gónadas, pericardio y riñón⁽³⁸⁾. Aunque puede ser esporádica, en la mitad de los casos se presenta de forma familiar al heredar de manera autosómica recesiva la mutación del gen *SLC34A2*, que está implicado en la homeostasis del fosfato en varios órganos⁽³⁹⁾.

No tiene preponderancia por sexo ni raza, y predomina en adultos jóvenes, de países como Turquía, Italia o India.

Clínica y radiología

Los pacientes permanecen asintomáticos durante años, a pesar de la abundante semiología radiológica. Cuando aparece la clínica, es en forma de disnea o de tos seca. Síntomas más raros son dolor torácico,

sibilancias o hemoptisis. En la auscultación se aprecian crepitantes en bases pulmonares.

La MA se ha relacionado y a veces confundido en ocasiones con la tuberculosis miliar⁽³⁸⁾.

En la radiografía se observan calcificaciones micronodulares a modo de "arena" en las bases pulmonares", junto al signo de la "pleura negra" (ocupación de bordes cardiaco y diafragmático y aumento de luminosidad entre parénquima y costillas).

La TAC revela opacidades en "vidrio deslustrado", bullas apicales y quistes pequeños subpleurales.

Las pruebas de función pulmonar generalmente muestran un patrón restrictivo. Habitualmente se llega al diagnóstico de MA sobre la base de las manifestaciones clínicas y fundamentalmente las radiológicas que son casi patognomónicas⁽⁴⁰⁾. Si hay dudas, el hallazgo de microlitos en el esputo, BAL o biopsia pulmonar confirma el diagnóstico.

Pronóstico y tratamiento

La enfermedad evoluciona de manera variable, desde una escasa repercusión durante años, hasta la progresión hacia el *cor pulmonale*, fallo respiratorio o la fibrosis.

Solo el trasplante pulmonar en casos avanzados parece ser una alternativa válida.

Los demás tratamientos, como corticosteroides, difosfonatos (etidronato), quelantes del calcio, BAL terapéutico, etc., se han usado con dudoso éxito o con resultados contradictorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest*. 2011; 139: 174-82.
2. Costabel U. Sarcoidosis; Clinical update. *Eur Respir J Suppl*. 2001; 32: 56s-68s.
3. Morera Prat J. Sarcoidosis y otras granulomatosis. En: Martín Escríbano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J, eds. Madrid: Grupo Aula Médica; 2005. p. 1165-79.
4. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004; 21: 64-70.
5. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Case Control Etiologic Study (ACCES) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1885-9.
6. Fernández Fabrellas E. Epidemiología de la sarcoidosis. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 92-100.

7. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med*. 2005; 201: 755-67.
8. Costabel U, Guzmán J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005; 32: 259-64.
9. Chillón Martín MJ, de Miguel Díez J, de la Torre Fernández J. Sarcoidosis pulmonar. En: Neumomadrid, ed. Monografía XII: Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Madrid: Ergon; 2008. p. 117-34.
10. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of sarcoidosis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2015; 49: 54-62.
11. Mostard RL, Kroonenburg MJ, Drent M. The role of the PETscan in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19: 538-44.
12. Xaubert A, Ancochea J, Blanquer R, Montero L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 580-600.
13. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*. 2008; 2.
14. Baughman RP, Lower EE. Treatment of sarcoidosis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2015; 49: 79-92.
15. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015; 25: 237-50.
16. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis. Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 314-24.
17. Glazer CS. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21: 171-7.
18. Glazer C, Martyny JW, Rose CS. Hot tub associated granulomatous lung disease from mycobacterial aerosols. *Clin Pulm Med*. 2008; 15: 138-44.
19. Lacasse Y, Girard M, Cornier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2012; 142: 208-17.
20. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl*. 2001; 32: 114s-8s.
21. Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 44-55.
22. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008; 134: 133-8.
23. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 607-12.
24. Fernández Pérez ER, Frankel SK. Eosinophilic lung diseases. *Clin Pulm Med*. 2013; 20: 280-91.
25. Mora Cuesta VM, Agüero Balbín R, Ciorba C, et al. Síndromes eosinofílicos pulmonares. *Medicine*. 2014; 11: 3936-48.
26. Linares Asensio MJ, García-Salmones Martín M, Oliver Golderacena JM. Eosinofilia pulmonar. En: Ancochea Bermúdez J, De Miguel Díez J, eds. Monografías Neumomadrid. Volumen XII/2008. Enfermedades pulmonares intersticiales. Madrid: Ergon; 2008. p. 135-54.
27. Sueiro Bendito A. Eosinofilia pulmonar. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J, ed. Medicina Respiratoria. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 999-1010.
28. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2007; 27: 477-92.
29. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy*. 2005; 60: 841-57.
30. Rhee CK, Min KH, Yim NY, Lee JE, Lee NR, Chung MP, et al. Clinical characteristics and cotreatment of acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J*. 2013; 41: 402-9.
31. Kunst H, MacK D, Kom OM, et al. Parasitic infections of the lung: a guide for the respiratory physician. *Thorax*. 2011; 66: 528-36.
32. Elia D, Torre O, Cassandro R, Caminati A, Harari S. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: A comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Int Med*. 2015; 27: 351-6.
33. Tazi A. Adult pulmonary langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006; 27: 1272-85.
34. Vasallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002; 346: 484-90.
35. Sundar KM, Goselin MV, Chung HL, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Chest*. 2003; 123: 1673-83.
36. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. Taveira-DaSilva AM, Moss J. *Clin Epidemiol*. 2015; 7: 249-57.
37. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Talmadge E King, Jr, MD. <http://www.uptodate.com/contents/pulmonary-lymphangioleiomyomatosis>. Jun 23, 2015.
38. Kashyap S, Mohapatra PR. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Lung India*. 2013; 30: 143-7.
39. Ganesan N, Ambrose MM, Ramdas A, Kisku KH, Singh K, Varghese RG. Pulmonary alveolar microlithiasis: an interesting case report with systematic review of Indian literature. *Front Med*. 2015; 9: 229-38.
40. Ferreira Francisco FA, Pereira e Silva JL, Hochhegger B, Zanetti G, Marchiori E. Pulmonary alveolar microlithiasis. State-of-the-art review. *Respir Med*. 2013; 107: 1-9

Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo y vasculitis

A. García Cuesta, R. Carmona García, R. Menor Almagro

Las enfermedades del tejido conectivo son un amplio grupo de patologías de naturaleza autoinmune que pueden afectar a múltiples órganos y sistemas. Uno de los más frecuentemente afectados es el aparato respiratorio. La manifestación pulmonar más prevalente es la neumopatía intersticial⁽¹⁾. Además, las infecciones debidas al estado de inmunodepresión de los pacientes y las reacciones adversas a los fármacos son otras de las principales causas de afectación.

La importancia de las nuevas técnicas diagnósticas que incluyen estudios inmunológicos, radiológicos, fibrobroncoscopia y pruebas funcionales respiratorias, han ayudado a la clasificación, diagnóstico, tratamiento precoz y establecimiento del pronóstico de estas enfermedades (Tablas 1, 2 y 3)⁽²⁾.

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por artritis simétrica y afectación sistémica. De predominio femenino (3:1), su prevalencia en España es del 0,5%, con una incidencia máxima entre los 30 y los 50 años⁽³⁾. Entre sus manifestaciones extraarticulares, la lesión pulmonar afecta al 5% de los pacientes y es una causa importante de mortalidad, alcanzando hasta el 18% de los casos⁽⁴⁾.

Afectación pleural

Suele ser bilateral y asintomática, y es más frecuente en hombres con factor reumatoide (FR) positivo (95% de los casos). Puede desarrollarse hasta en un 20% en algún momento de la evolución de la enfer-

medad, y en la mitad de los casos se presenta próxima al diagnóstico. En ocasiones se relaciona con el brote articular y puede asociarse con otra afectación pulmonar, principalmente nódulos reumatoides o enfermedad intersticial. La clínica se caracteriza por dolor pleurítico, fiebre y disnea variable. El derrame es un exudado de predominio mononuclear, con cifras elevadas de LDH, y bajas de glucosa, con pH < 7,3. Su curso clínico es variable, pudiendo desaparecer entre 4 semanas y 3 meses, o evolucionar a neumotórax o fibrotórax con atrapamiento pulmonar que precise cirugía⁽⁴⁻⁵⁾.

Afectación parenquimatosa

Nódulos pulmonares

Pueden detectarse hasta en el 22% de los casos por TACAR y aumenta su frecuencia en pacientes de larga evolución, fumadores y con nódulos subcutáneos. Con frecuencia son asintomáticos, pero pueden producir tos y, aunque su complicación es rara, pueden cavitarse dando lugar a hemoptisis, neumotorax o infecciones. Su tamaño y número es variable, y se localizan con mayor frecuencia en lóbulos superiores y a nivel subpleural. El síndrome de Caplan o neumoconiosis de la AR se da en pacientes con exposición a polvo de carbón, amianto o sílice. En este caso los nódulos son de distribución periférica y pueden cavitarse o calcificarse⁽⁴⁻⁶⁾.

Enfermedad pulmonar intersticial

Es la afectación pulmonar más frecuente. Puede preceder a la AR entre el 10 y el 25% de los casos,

TABLA 1. Pruebas diagnósticas y tratamiento de las principales afectaciones pulmonares en enfermedades del tejido conectivo.

| Afectación pulmonar | Pruebas diagnósticas | Tratamiento |
|--|--|--|
| Pleuritis/derrame pleural | Análítica básica, inmunidad, pulsioximetría, toracocentesis. Biopsia en AR. Rx tórax: normal o derrame pleural. | Leve: AINES. No respuesta 24-48 h o moderado: prednisona 0,5-1 mg/kg/día Corticorresistencia: añadir metotrexato o azatioprina. Casos recidivantes: colchicina 1 m/8-12, horas principalmente en LES. |
| Neumonía lúpica aguda | Análítica: básica, inmunidad, gasometría. FBC con BAL y biopsia en mala evolución. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos. TACAR: infiltrados en vidrio deslustrado y zonas de engrosamiento reticular en panal de predominio inferior | Prednisona 1 mg/kg/día + pulsos de ciclofosfamida + antibioterapia. Graves: iniciar con metilprednisolona bolos i.v. (500-1.000 mg). Valorar soporte ventilatorio. |
| Hemorragia alveolar difusa | Análítica: anemia, ↑VSG, ↑PCR + alteración función renal, inmunidad, gasometría. FBC con BAL (hematíes o macrófagos con hemosiderina), biopsia en caso de duda. Pulsioximetría. PFR (aumento difusión CO). Rx tórax 2 planos. TACAR: infiltrados alveolares parcheados difusos. | Metilprednisolona bolos i.v. (500-1.000 mg), continuar con prednisona 1-2 mg/kg/día + ciclofosfamida + antibioterapia. No respuesta: plasmaféresis + Ig i.v. Soporte cardiovascular y UCI si precisa. |
| EPID/fibrosis pulmonar | Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos. De forma ambulatoria si no precisa ingreso: TACAR: infiltrado intersticial difuso, PFR, FBC con BAL y biopsia si mala evolución. | Prednisona 1 mg/kg/día oral con reducción progresiva + azatioprina 2-3 mg/kg/día (iniciar 25-50 mg día, dosis máxima 150)/ciclofosfamida 2 mg/kg/día. En LES prednisona + CFD. Valorar trasplante pulmonar. |
| Nódulos reumatoides y síndrome de Caplan | Análítica básica, Rx tórax 2 planos, TACAR: periférico/subpleurales predominio lóbulos superiores, pueden cavitarse o calcificarse. | Evitar exposición desencadenante. Tratar las complicaciones. Generalmente buen pronóstico. |
| Hipertensión pulmonar | Análítica: básica, NT-proBNP y BMP activos, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos (crecimiento AD y VD), EKG. De forma ambulatoria si no precisa ingreso: ecocardiografía, cateterismo derecho, TACAR: dilatación arterial pulmonar central o atenuación de vasculatura periférica, PFR, FBC con BAL y biopsia si mala evolución. | Tratar enfermedad desencadenante. Vasodilatadores + ACO/diuréticos/IECAs. Control de las arritmias. Prostanoides: epoprostenol, iloprost, treprostinil. Antagonista receptor endotelina-1: bosentán, sitaxsentán, ambrisentán. Inhibidores fosfodiesterasa-5: sildenafil, tadalafil. Plantear trasplante. |
| Tromboembolismo pulmonar | Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos, EKG, ecocardiograma, AngioTAC pulmonar, eco doppler de MMII. | HBPM dosis terapéuticas 5-7 días (episodio agudo). En caso de portador de AFF, mantener INR 2-3 con ACO de forma indefinida. Filtro de la cava si contraindicación ACO, y embolectomía en TEP inestable. |
| Hiperreactividad bronquial | Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos. PFR (normal/patrón obstructivo, prueba BD+ y prueba PBI +). | Broncodilatadores, corticoides inhalados |
| Broquiolitis obliterante | Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos. PFR (patrón obstructivo y atrapamiento aéreo), TACAR con engrosamiento paredes bronquiales, enfisema centrolobulillar y bronquiectasia. Si precisa FBC y biopsia pulmonar. | Broncodilatadores, corticoides inhalados, prednisona 0,5-1 mg/kg/día v.o. + ciclofosfamida i.v. Trasplante pulmonar. |

TABLA 1. (Continuación) Pruebas diagnósticas y tratamiento de las principales afectaciones pulmonares en enfermedades del tejido conectivo.

| Afectación pulmonar | Pruebas diagnósticas | Tratamiento |
|--|--|--|
| Bronquiectasias | Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos. Cultivo de esputos. PFR (patrón obstructivo, puede haber atrapamiento aéreo), TACAR. | Broncodilatadores + corticoides inhalados si hiperreactividad bronquial. Fisioterapia respiratoria. Antibioterapia según cultivo 10 días (14-21 si <i>Pseudomonas</i>) v.o. o i.v. |
| Síndrome del pulmón encogido | Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos con aumento hemidiafragma, atelectasias, ↓ volúmenes pulmonares. PFR (patrón restrictivo y difusión normal), a valorar angioTAC. | Prednisona 0,5-1 mg/kg/día + inmunosupresores + β-adrenérgicos liberación retardada (salmeterol o formoterol). |
| Granulomatosis de Wegener (GW), PAM, síndrome de Churg-Strauss (SCS) | Análítica: básica, IFI y ELISA: c-ANCA/PR3 (predominio GW), p-ANCA/MPO (PAM, SCS). Rx tórax, fibrobroncoscopia, BAL y biopsia (pulmonar abierta si nódulos o masas periféricas), PFR. TACAR: patrón alveolo intersticial (hemorragia alveolar), fibrosis pulmonar fase evolucionada en PAM y GW. Nódulos o infiltrados pulmonares no migratorios en GW y migratorios en SCS. | Localizada: prednisona 1 mg/kg/día, metotrexato 0,3/kg/día hasta 25 mg generalizada: prednisona + pulsos CFD 15 mg/kg cada 2-3 semanas y luego mensual hasta remisión (mínimo 6). Mantenimiento: cotrimoxazol + prednisona + metotrexato (12 meses tras remisión) o azatioprina (18 meses tras CFD). Refractoriedad: rituximab, MFM. |

TABLA 2. Patrones histológicos y radiológicos (TACAR) observados en las enfermedades reumatológicas.

| Patrón histológico | Patrón radiológico | Enfermedad reumatológica |
|-------------------------------------|--|---|
| Neumonía intersticial usual | Panal de abeja, bronquiectasias por tracción, engrosamiento de septos interlobulillares | Artritis reumatoide, ES, LES |
| Neumonía intersticial no específica | Vidrio deslustrado, engrosamiento de septos interlobulillares, bronquiectasias por tracción | ES, artritis reumatoide, polimiositis-dermatomiositis |
| Neumonía organizada | Infiltrados periféricos | Artritis reumatoide, polimiositis-dermatomiositis |
| Neumonía intersticial linfocítica | Vidrio deslustrado, nódulos centrolobulillares, engrosamiento de septos interlobulillares, quistes | Síndrome de Sjögren |
| Bronquiolitis obliterante | Patrón en mosaico | Artritis reumatoide |
| Daño alveolar difuso | Vidrio deslustrado, infiltrados alveolares | LES, polimiositis-dermatomiositis |
| Hemorragia alveolar | Infiltrados alveolares | LES, polimiositis-dermatomiositis |

LES: *lupus eritematoso sistémico*; ES: *esclerosis sistémica*.

TABLA 3. Autoinmunidad en las enfermedades del tejido conectivo.

| Artritis reumatoide | Factor reumatoide + |
|---------------------|--------------------------------------|
| LES | ANA+, anti DNA y anti Sm |
| Esclerodermia | Anti Scl 70 |
| EMTC | Anti RNP U |
| Síndrome de Sjögren | Anti Ro (SSA), anti La (SSB) |
| Polimiositis | Anti Jo-1 y antirribonucleoproteínas |

y presentarse en su inicio en un 10-20%. Su prevalencia clínica es del 7% y en autopsias del 35%. Su mayor prevalencia se da en hombres, edad tardía al diagnóstico, gravedad de la enfermedad, presencia de nódulos reumatoideos y FR. La sintomatología más frecuente es la tos seca y disnea progresiva de esfuerzo⁽⁶⁾. La radiografía, poco sensible en estadios iniciales, muestra patrón reticular, de predominio basal, con engrosamientos septales e imágenes en panal de abeja. El patrón histológico más frecuente es la NIU⁽⁷⁾.

Enfermedad de la vía aérea

Bronquiolitis obliterante

Es una complicación poco frecuente pero grave. Consiste en la obstrucción aguda o subaguda bronquiolar de predominio linfocítico, resistente a terapia broncodilatadora y elevada mortalidad. La asociación de infiltrado inflamatorio en los alveolos contiguos constituye la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO), con mejor respuesta al tratamiento.

Bronquiectasias

Son de elevada prevalencia, aunque variable según las series. Pueden cursar de forma asintomática, si bien sus complicaciones causan infecciones de repetición, broncorrea, hemoptisis, hiperreactividad bronquial y disnea⁽⁸⁾.

Otras

La vasculitis como complicación en la AR es poco frecuente y se asocia mayor severidad y actividad de la enfermedad. La hemorragia alveolar difusa puede ser debida a vasculitis de pequeño vaso. Por último, la afectación de la articulación cricoaritenoides con estridor inspiratorio y la hiperreactividad bronquial son otras entidades características de esta enfermedad reumatológica.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad del tejido conectivo con mayor afectación pulmonar. Estudios sobre los factores de riesgo de la lesión pulmonar en estos casos han encontrado asociación a niveles bajos de complemento, elevados niveles de anti-DNA, fases de actividad y larga duración de la enfermedad⁽⁹⁾.

Afectación pleural

Es la complicación pulmonar más frecuente (50% en algún momento de su evolución y 93% en autopsias) y está típicamente asociada al derrame pericárdico. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad en el 5-10% de los casos, y de distribución bilateral en más de la mitad de los pacientes. Su clínica habitual es disnea, dolor pleural, tos y fiebre. El líquido pleural muestra LDH elevado y disminución del complemento, pudiendo hallarse anticuerpos antinucleares (ANA) y células LES. La evolución espontánea tiende a la resolución y su respuesta al tratamiento es buena^(4,9).

Afectación parenquimatosa

Neumonitis lúpica aguda

Es de baja prevalencia (entre 1-12%), con mayor frecuencia en los primeros cinco años del diagnóstico y en el postparto. Clínicamente presenta tos, fiebre, disnea y en ocasiones expectoración herrumbrosa. Las pruebas de imagen ofrecen infiltrados bilaterales de predominio en bases, vidrio deslustrado y zonas de engrosamiento reticular con patrón en panel. Puede evolucionar a una neumonitis intersticial crónica con alteración ventilatoria restrictiva y elevada mortalidad^(4,6,9).

Neumonitis intersticial crónica

Es poco frecuente (3-9% de los casos), aunque de forma subclínica se puede observar hasta en un tercio de los pacientes. Su presentación es similar a la de las neumonitis idiopáticas, con disnea, tos seca y crepitantes. En las pruebas de imagen se observan infiltrados en vidrio deslustrado, patrón reticular y panalización. Puede asociarse a anticuerpos anti-Ro⁽⁸⁾.

Hemorragia alveolar difusa

Es una complicación rara (2-5,4%) y de mal pronóstico, con una mortalidad de hasta el 92%. Cursa con sintomatología similar a la neumonitis lúpica, con mayor frecuencia de hemoptisis. Se asocia a anticuerpos antifosfolípidos y frecuente a alteración renal, junto a rápida anemización y elevación de reactantes de fase aguda⁽¹⁰⁾.

Afectación pulmonar vascular

Hipertensión pulmonar

Es una complicación grave del LES con una prevalencia del 0,5-14%. No se relaciona con la gravedad de la enfermedad y puede ser una forma de presentación inicial del LES. Su patogénesis se asocia con el daño endotelial, de probable causa autoinmune, que precisa estudio del síndrome antifosfolípido ante la presencia del tromboembolismo pulmonar. Aunque su clínica puede ser silente en el inicio, lo que dificulta el diagnóstico precoz, se presenta principalmente con disnea progresiva asociada a astenia y edema pulmonar, dolor torácico y tos seca, o manifestaciones distales con fenómeno de Raynaud^(4,11).

Hipoxemia aguda reversible

Se refiere a un episodio de insuficiencia respiratoria de instauración aguda, que se da con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados. Las pruebas de imagen no muestran anormalidad, y su respuesta al tratamiento de prednisona (0,5-1 mg/kg/día) o metilprednisolona es favorable^(4,8).

Afectación de la pared

Síndrome del pulmón encogido: en una complicación poco frecuente del LES (0,9-7%). Predomina en mujeres con LES grave, de larga evolución y refractarios al tratamiento. Se presenta con disnea, alteración de los músculos respiratorios con elevación diafragmática, atelectasias y disminución de los volúmenes pulmonares. Generalmente tiene buen pronóstico a largo plazo^(4,9,12).

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo de etiología desconocida caracterizada por alteración microvascular y proliferación de fibroblastos, con el consiguiente depósito de colágeno en los tejidos. La afectación pulmonar presenta una prevalencia cercana al 70%, supone la segunda manifestación orgánica tras las digestivas y es la principal causa de muerte⁽¹³⁾.

Afectación parenquimatosa

Enfermedad pulmonar intersticial: se presenta en el 40% de los pacientes con ES y entre los factores de riesgo se ha considerado el sexo masculino, raza negra, corta evolución de la ES, presencia de anticuerpo anti-Scl70, afectación cardiaca o articular, reducción temprana de la capacidad vital forzada y elevada VSG. Su curso es variable y su evolución a fibrosis depende de las poblaciones estudiadas y técnicas empleadas en su diagnóstico, pudiendo oscilar entre el 25 y 90%. A pesar de que la afectación pulmonar suele ser precoz, la sintomatología aparece de manera más tardía en forma de disnea, astenia y tos seca, de ahí la importancia de su detección temprana. La fibrosis del lecho vascular pulmonar puede causar hipertensión pulmonar^(6,13,14).

Afectación vascular

Hipertensión pulmonar (HTP)

La ES es la enfermedad del tejido conectivo con mayor asociación a HTP, y su prevalencia oscila entre

el 7 y 50%. Existe predominio del sexo femenino y es considerada como una complicación tardía de la ES (puede aparecer de 9 a 14 años tras el diagnóstico). Clínicamente cursa con disnea rápidamente progresiva en ausencia de afectación parenquimatosa. Representa una importante causa de mortalidad, con una supervivencia del 50% a los 12 meses del diagnóstico^(4,6,13,14).

Otros

Neumonías asociadas a reflujo gastroesofágico y aumento de la incidencia de carcinoma broncoalveolar son otras de sus complicaciones menos frecuentes.

POLIOMISITIS-DERMATOMIOSITIS

Ambas entidades son miopatías inflamatorias idiopáticas secundarias a lesión autoinmune en la musculatura estriada. Predominan en mujeres y se caracterizan por debilidad muscular proximal. Tienen signos y síntomas similares con la excepción de que en la dermatomiositis aparecen manifestaciones cutáneas típicas (exantema heliotropo y pápulas de Gotton).

Más del 50% de los pacientes presentan manifestaciones pulmonares. Las más frecuentes son la neumonía aspirativa, la hipoventilación y la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)⁽¹⁵⁾.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se trata de una causa frecuente de morbimortalidad en estos pacientes que oscila entre un 20-78% según el método diagnóstico empleado⁽¹⁶⁾. Existen tres cursos evolutivos posibles: una forma aguda que cursa con daño alveolar difuso, una forma progresiva crónica que suele cursar con un patrón de NINE sin panalización, y formas subclínicas asintomáticas. Los anticuerpos antisintetasa son un factor predictivo de desarrollo de enfermedad intersticial, sobre todo el anti Jo-1. Su tratamiento se basa en corticoterapia y en ocasiones inmunosupresores (ciclosporina y azatioprina)⁽¹⁷⁾.

Otros

Neumonías por aspiración

Hasta el 50% de los pacientes tiene disfagia y la neumonía aspirativa puede aparecer hasta en el 17% de los casos. También son frecuentes las infecciones oportunistas (*Pneumocystis jiroveci* y *Candida albicans*).

Hipoventilación y fallo respiratorio por debilidad muscular

Es más frecuente en la dermatomiositis que en la polimiositis. Los valores espirométricos que pueden predecir el fallo ventilatorio son una presión inspiratoria y espiratoria menor del 30% del teórico, y una FVC menor del 55%⁽¹⁷⁾. La afectación pleural y la hipertensión arterial pulmonar son poco frecuentes en estos pacientes⁽¹⁸⁾.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Se trata de un enfermedad sistémica, crónica y autoinmune, caracterizada por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas con la consiguiente sequedad de mucosas. El síndrome de Sjögren (SS) puede ser primario o secundario a otras conectivopatías. Según las series, la afectación pulmonar sintomática en el SS oscila entre el 9 y el 24% de los casos durante el curso de su enfermedad. Sin embargo, estudios en pacientes asintomáticos muestran afectación pulmonar hasta en el 75% de los casos⁽¹⁸⁾.

Afectación de la vía aérea

La afectación de vías altas consiste en síntomas relacionados con la sequedad glandular, principalmente costras nasales, epistaxis, disfonía y xerofalmia. Respecto a las vías bajas, la dificultad para eliminar secreciones ocasiona la aparición de xerotrquea, atelectasias, bronquiectasias y neumonías de repetición.

La bronquiolitis folicular es una de las manifestaciones más comunes aunque de curso y pronóstico generalmente bueno. También se ha descrito una asociación del SS primario con EPOC e hiperreactividad bronquial.

Afectación parenquimatosa

Enfermedad pulmonar intersticial: es la forma de afectación más frecuente, generalmente con patrón histológico de NINE. El desarrollo de quistes y la fibrosis pulmonar son hallazgos irreversibles relacionados con peor pronóstico^(6,7,18,19).

Otros

Trastornos linfoproliferativos, como neumonía intersticial linfocítica, linfoma, pseudolinfoma y granulomatosis linfoide. La hipertensión pulmonar y el derrame pleural son infrecuentes en el SS primario, por

lo que si aparecen, hay que sospechar SS secundario a otra enfermedad sistémica.

La respuesta al tratamiento inmunosupresor varía en función de pruebas diagnósticas como el lavado broncoalveolar (BAL) y la TAC. Así, el predominio de linfocitos sobre los neutrófilos en el BAL (con descenso del cociente CD4/CD8) y la existencia de áreas de vidrio deslustrado en la TAC indicarán buena respuesta a terapia. El pronóstico depende de la presencia o ausencia de fibrosis, la cual no responde a glucocorticoides ni inmunosupresores.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO (EMTC)

Representa un síndrome de solapamiento de enfermedades como LES, esclerodermia y polimiositis, y se caracteriza por edema de manos, artritis simétrica, fenómeno de Raynaud yacroesclerosis junto a la presencia del anticuerpo antirribonucleoproteína.

La afectación pleuropulmonar se da en más del 85% de los pacientes, con neumopatía intersticial hasta en el 65% de los casos, la mayoría asintomática. El predominio histológico es el patrón de NINE y puede evolucionar a fibrosis en el 26% de los casos. Es típico el descenso de la difusión de CO en las pruebas funcionales respiratorias^(4,15).

La hipertensión pulmonar aparece en un 14-24% de los casos, sin embargo es la principal causa de muerte en los pacientes con EMTC, por lo que se recomienda cribado anual a estos pacientes mediante ecocardiografía transtorácica. El tratamiento específico de la HTP en la EMTC es similar al de la esclerosis sistémica (ES). Se valorarán combinación de inmunosupresores (corticoides y ciclofosfamida), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), anticoagulación y tratamiento del fallo cardiaco si se produjera^(15,20).

VASCULITIS

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades que se definen por la presencia de leucocitos en las paredes de los vasos sanguíneos. La pérdida de la integridad de los vasos puede conducir al sangrado y compromiso de su luz, dando lugar a isquemia tisular y necrosis.

Los vasos afectados varían en tamaño y ubicación en asociación con el tipo de vasculitis. La etiopatogenia exacta de estas enfermedades es desconocida en

muchos casos, pudiendo ocurrir como un proceso primario o ser secundarias a otras enfermedades subyacentes. La clasificación más utilizada es la del Consenso de Chapel Hill, y su posterior revisión del 2012 donde se crearon nomenclaturas más descriptivas (Tabla 4)⁽²¹⁾.

Las vasculitis son enfermedades a menudo graves que requieren un diagnóstico preciso y un tratamiento precoz. La participación de órganos afectados puede ocurrir de forma aislada o sistémica y algunas de ellas afectan al pulmón de forma constante.

Poliangeítis granulomatosa (granulomatosis de Wegener)

Es una vasculitis sistémica con inflamación granulomatosa necrosante clasificada dentro de las vasculitis de vasos de pequeño calibre. De etiología desconocida, afecta principalmente a las vías respiratorias superiores e inferiores y a los glomérulos renales. De baja prevalencia (190/millón habitantes), afecta fundamentalmente a adultos (máxima incidencia mayores 65 años), con ligero predominio en hombres⁽⁶⁾.

Dentro de las manifestaciones respiratorias, las más comunes son las que afectan a las vías respiratorias superiores (fosas nasales, senos paranasales y oídos): rinosinusitis crónica, secreciones purulentas y sanguinolentas nasales, epifora, mucocelos paranasales, otitis media serosa, deformidad y obstrucción de tabique nasal, "deformación en silla de montar". Las manifestaciones clínicas de las vías respiratorias inferiores incluyen tos, hemoptisis, disnea, estridor y dolor pleurítico. Varían en función de si existe enfermedad traqueobronquial, nódulos parenquimatosos pulmonares, enfermedad pulmonar intersticial o hemorragia alveolar. En más de la mitad de los casos aparecen nódulos pulmonares múltiples, con tendencia a la cavitación y predominio en campos pulmonares inferiores^(6,15,22).

El diagnóstico se basa en una combinación de manifestaciones clínicas, pruebas analíticas, pruebas de función pulmonar, radiología, fibrobroncoscopia y biopsia del tejido afecto. Dentro de las pruebas analíticas, la más importante es la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA), principalmente PR3-ANCA, útil en la monitorización de la actividad de la enfermedad. También pueden aparecer leucocitosis, trombocitosis, anemia, elevación de VSG y de PCR⁽²³⁾. Dentro de las pruebas radiológicas, la TC puede revelar lesiones no visibles en la radiología simple, detectando

| TABLA 4. Clasificación de las vasculitis. | |
|---|--|
| Vasculitis de vasos grandes | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Arteritis de Takayasu • Arteritis de células gigantes | |
| Vasculitis de vasos de mediano calibre | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Poliarteritis nodosa • Enfermedad de Kawasaki | |
| Vasculitis de vasos de pequeño calibre | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis asociadas a ANCA: <ul style="list-style-type: none"> – Poliangeítis microscópica – Poliangeítis granulomatosa (Wegener) – Poliangeítis granulomatosa eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss) • Mediadas por complejos inmunes: <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad mediada por anticuerpo anti-MBG – Vasculitis crioglobulinémica esencial – Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch) – Vasculitis anti-C1q | |
| Vasculitis de vasos de tamaño variable | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Behçet • Síndrome de Cogan | |
| Vasculitis que afectan a un solo órgano | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis primaria del sistema nervioso central • Angeítis leucocitoclástica cutánea • Aortitis • Arteritis cutánea | |
| Vasculitis asociada a enfermedad sistémica | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis lúpica • Vasculitis sarcoidosa • Vasculitis reumatoide | |
| Vasculitis asociada a ciertas etiologías: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Relacionadas con virus de hepatitis C • Relacionadas con virus de hepatitis B • Aortitis asociadas a sífilis • Vasculitis relacionadas con drogas • Vasculitis relacionadas con neoplasias | |

cavitación de nódulos, opacidades alveolares y lesiones estenóticas. El diagnóstico definitivo lo dará la biopsia nasal, cutánea, renal o pulmonar. Sin embargo, los pacientes deben ser tratados empíricamente ante alta sospecha de vasculitis con analítica compatible.

El tratamiento varía según la gravedad de la enfermedad y las complicaciones asociadas. Desde el punto de vista terapéutico inicial diferenciamos dos grupos:

- Enfermedad leve (sin afectación grave de órganos vitales): se sugiere un régimen de glucocorticoides en combinación con metotrexato. En caso de

TABLA 5. Criterios diagnósticos de la ARA (*American College of Rheumatology*) para la enfermedad de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss.**Granulomatosis de Wegener**

1. Inflamación nasal u oral: desarrollo de úlceras dolorosas o no dolorosas o secreción nasal purulenta o hemática
 2. Radiografía de tórax alterada: presencia de nódulos, infiltrados fijos o cavitaciones en la radiografía de tórax
 3. Sedimento urinario alterado: microhematuria (> 5 hematíes/campo) o cilindros hemáticos
 4. Inflamación granulomatosa: cambios histológicos de inflamación granulomatosa en la pared vascular (arteria o arteriola) o en áreas perivasculares o extravasculares
- Deben estar presentes al menos 2 de los 4 criterios, y presenta una sensibilidad del 8,2% y especificidad el 92%.

Enfermedad de Churg-Strauss

1. Enfermedad de Churg-Strauss
 2. Asma: antecedentes de disnea o sibilantes difusos con la espiración
 3. Eosinofilia: eosinofilia en sangre periférica > 10%
 4. Mononeuropatía o polineuropatía: desarrollo de mononeuropatía, mononeuritis múltiple o polineuropatía (típicamente de distribución en guante de calcetín) atribuible a la vasculitis sistémica
 5. Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios: infiltrados en la radiografía de tórax (excluyendo los infiltrados fijos) atribuibles a la vasculitis sistémica:
 6. Alteración de los senos paranasales: antecedentes de dolor o hipersensibilidad de los senos paranasales de tipo agudo o crónico, u opacificación radiográfica de los senos paranasales
 7. Eosinófilos extravasculares: acúmulos de eosinófilos en áreas extravasculares en biopsia que incluyan arterias, arteriolas o vénulas
- Deben estar presentes al menos 4 de los 6 criterios, y presenta una sensibilidad del 85% y especificidad el 99,7%.

ineficacia o de enfermedad progresiva deben ser tratados con ciclofosfamida.

- Enfermedad moderada y grave: existen diversas pautas de tratamiento inmunosupresor inicial en estos pacientes. En general, se recomienda un régimen que consiste en glucocorticoides en combinación con ciclofosfamida (oral o intravenosa). Los pacientes seleccionados con enfermedad grave pueden beneficiarse de la adición de la plasmaféresis.

En la fase de mantenimiento a menudo se suelen usar modalidades de tratamiento menos tóxicas, siendo las más utilizadas azatioprina (2 mg/kg/día en la mayoría de los pacientes) o metotrexato (dosis 0,3 mg/kg/semana, en incremento progresivo de 2,5 mg/semana hasta máximo de 25 mg una vez por semana).

En caso de enfermedad refractaria o efectos secundarios a corticoterapia o a inmunosupresores habituales, pueden ser de utilidad el rituximab (375 mg/m²/semana 4 semanas o dos dosis de 1 g en 15 días) o el micofenolato de mofetilo (2 g/día), además de leflunomida, globulina antitímocítica o anti-TNF^(6,24).

El tratamiento de las complicaciones asociadas incluye el uso de antibióticos (tópicos en el caso de lesiones nasales), dilataciones de la vía aérea con o sin colocación de *stent* para las estenosis traqueales y/o bronquiales, e incluso la cirugía reconstructiva

que puede proporcionar una vía aérea funcional al paciente.

Poliangeítis microscópica

La poliangeítis microscópica (PAM) es considerada por muchos autores dentro del cuadro clínico de la poliangeítis granulomatosa. Clínicamente se diferencia en que esta última afecta con menos frecuencia a la vía aérea superior y que puede afectar al riñón de forma exclusiva. Dentro de las pruebas analíticas se asocia también a ANCA pero con patrón perinuclear (p-ANCA). El tratamiento en ambos casos suele ser similar, dependiendo de la afectación orgánica.

Poliangeítis granulomatosa eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss)

Está clasificada dentro de las vasculitis de vasos de mediano y pequeño calibre. Se caracteriza por la presencia de asma, rinitis alérgica y eosinofilia en sangre periférica. La afectación orgánica más frecuente es el pulmón, seguida de la lesión cutánea, aunque también puede darse afectación sistémica.

La edad media de diagnóstico se sitúa cercana a los 40 años, con ligero predominio en el varón. La etiopatogenia exacta es desconocida, aunque algunos factores genéticos pueden predisponer a su aparición. Varios medicamentos se han relacionado con exis-

TABLA 6. Principales afectaciones pulmonares debidas a efectos secundarios de los fármacos.

| Fármaco | Efecto secundario |
|-----------------|---|
| AINES | Neumonitis, edema pulmonar no cardiogénico |
| Antimicrobianos | Nitrofurantoína, ampicilina, minociclina, pentamidina en aerosol |
| Metotrexato | Neumonía por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico |
| Leflunomida | Infecciones respiratorias |
| Sulfasalazina | Neumonitis, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante |
| Sales de oro | Neumonitis, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante |
| Azatioprina | Neumonitis, fibrosis pulmonar |
| Ciclofosfamida | Neumonitis, fibrosis pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico |
| Ciclosporina | Linfoma, tumores sólidos |
| D-penicilamina | Neumonitis, bronquiolitis obliterante, hemorragia alveolar |
| Tacrolimus | Disnea, alteración del parénquima pulmonar, derrame pleural |
| Etanercept | Neumonitis, fibrosis pulmonar, bronquitis, infecciones vías respiratorias superiores |
| Infliximab | Infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, disnea. Poco frecuente: edema pulmonar, broncoespasmo, derrame pleural, neumonitis y fibrosis pulmonar |
| Adalimumab | Infecciones respiratorias, tos, disnea, asma. Poco frecuentes: TEP, enfermedad pulmonar intersticial, EPOC, neumonitis, derrame pleural, fibrosis pulmonar |
| Certolizumab | Infecciones respiratorias y tuberculosis como complicaciones graves más frecuentes |
| Golimumab | Infecciones respiratorias |
| Rituximab | Disnea, tos, bronquitis, neumonía, broncoespasmo |
| Anakinra | Neumonía |
| Tocilizumab | Infecciones respiratorias superiores y neumonía. Poco frecuente incluso uso en su tratamiento en AR: neumopatía intersticial |
| Abatacept | Ligero riesgo de infecciones más elevado y grave en AR y EPOC. Disminución a la respuesta a la vacunas de <i>Haemofilus influenza</i> y neumococo |
| Belimumab | Infecciones respiratorias altas |

tencia de esta vasculitis, como son los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, glucocorticoides inhalados y omalizumab. Sin embargo, parece que la asociación es más probable debido al desenmascaramiento de la enfermedad subyacente^(15,25).

Clínicamente se desarrolla en tres fases secuenciales, no siempre distinguibles:

- Fase prodrómica: caracterizada por la enfermedad atópica, rinitis alérgica y asma.
- Fase eosinofílica: eosinofilia en sangre periférica y la infiltración eosinofílica de múltiples órganos, especialmente los pulmones y el tracto gastrointestinal.
- Fase vasculítica: síntomas y signos constitucionales inespecíficos como la pérdida de peso, malestar general, astenia y fiebre.

El diagnóstico se basa en la clínica, pruebas de laboratorio, pruebas de imagen y en la anatomía patológica. En las pruebas de laboratorio destaca además de la eosinofilia periférica la presencia de ANCA con patrón perinuclear (p-ANCA)⁽²³⁾. Las manifestaciones radiológicas son diversas, pudiendo aparecer infiltrados parcheados cambiantes, nódulos no cavitados o derrame pleural. Los criterios diagnósticos más utilizados son los criterios de Lanham de la *American College of Rheumatology* (Tabla 5).

El tratamiento primario son los glucocorticoides que se asociarán a inmunosupresores (azatioprina o ciclofosfamida) en los casos de enfermedad avanzada o refractaria al tratamiento. Se inicia con prednisona a una dosis de 0,5-1,5 mg/kg/día. La dosis más alta se emplea en casos graves, como insuficiencia respiratoria

inminente, afectación cardíaca, glomerulonefritis y neuropatía. Una vez controlada la clínica se procede, según la tolerancia, a la disminución de dosis gradual durante aproximadamente 12 a 18 meses⁽⁶⁾. El uso de agentes biológicos como rituximab o mepolizumab parecen ser una prometedora alternativa terapéutica^(6,26). El pronóstico de la enfermedad ha mejorado significativamente desde el uso generalizado de la corticoterapia y agentes inmunosupresores para pacientes con enfermedad más grave, con tasas de supervivencia de más del 70-90% a los 5 años⁽²⁷⁾.

VASCULITIS ASOCIADA A SARCOIDOSIS

En raras ocasiones, la vasculitis que implica pequeñas, medianas o grandes arterias se produce como consecuencia de la sarcoidosis, considerada como variante de la sarcoidosis clásica. Hay muchas similitudes con la granulomatosis de Wegener, presentando ambas enfermedades granulomatosas manifestaciones comunes como la afectación del tracto respiratorio superior e inferior. Sin embargo, es importante diferenciar entre estas dos entidades, debido al tratamiento e implicaciones pronósticas. La ausencia de cANCA será determinante en este diagnóstico diferencial. En las pruebas radiológicas se pueden apreciar nódulos pulmonares múltiples con o sin cavitación, así como adenopatías hiliares y derrame pleural. El curso de esta enfermedad es benigno, remitiendo a veces de forma espontánea, aunque en ocasiones hay que utilizar glucocorticoides orales (prednisona a dosis de 40 a 60 mg/día), con buen pronóstico en la mayoría de los casos⁽²⁸⁾.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS

Aproximadamente un 20% de los pacientes tratados con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) presentan reacciones adversas que obligan a suspender la terapia en más de la mitad de los casos. En las reacciones adversas de los fármacos a nivel pulmonar deberemos tener especial precaución en fumadores y en diagnosticados de EPOC, debido al broncospasmo y a la asociación a neoplasias (Tabla 6).

BIBLIOGRAFÍA

- Ancochea J, Gómez J, Vilar J, Xaubet A. Consenso para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas. Arch Bronconeumol. 2010; 46(Supl 5): 1-21.

- Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. J Thorac Imaging. 2009; 24: 299-309.
- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, the EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology (Oxford). 2002; 41: 88-95.
- Gómez Carrera L, Bonilla Hernan G. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 249-60.
- Komarla A, Yu GH, Shahane A. Pleural effusion, pneumothorax, and lung entrapment in rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol. 2015; 21: 211-5.
- Duró Pujol, et al. Reumatología clínica, 1ª edición. Barcelona: Elsevier; 2010.
- Ysamat Marfáa R, Benito Ysamata A, Espejo Pérez S, Blanco Negredo M, Roldán Molina R. Patología pulmonar asociada a las enfermedades del tejido conectivo. Radiología. 2013; 55: 107-17.
- Aragónés Manzanares R, Jiménez Núñez FG. Urgencias y cuidados críticos en reumatología, 1ª edición. Madrid: Médica Panamericana; 2012.
- Alamoudi OS, Attar SM. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. Respirology. 2015; 20: 474-80.
- Pérez Acevez E, Pérez Cristobal M, Espinola Reyna G, Ariza Andraca R, Xibille Fridmann D, Barile Fabris L. Disfunción respiratoria crónica por hemorragia alveolar difusa en pacientes con lupus eritematoso crónico y vasculitis primaria. Reumatol Clin. 2013; 9: 263-8.
- Xia YK, Tu SH, Hu YH, Wang Y, Chen Z, Day HT, Ross K. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a systematic review and analysis of 642 cases in Chinese population. Rheumatol Int. 2013; 33: 1211-7.
- Gheita TA, Azkalany GS, El-Fishawy HS, Nour Eldin AM. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus patients; clinical characteristics, disease activity and damage. Int J Rheum Dis. 2011; 14: 361-8.
- Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? Eur Respir Rev. 2015; 24: 411-9.
- Silva Fernández L, Muñoz Carreño P, Sanz Sanz JL, Andreu Sánchez JL. Neumopatía intersticial en la esclerosis sistémica. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2006; 7: 151-64.
- Rua-Figueroa I, et al. Manual de la SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, 1ª edición. Barcelona: Elsevier; 2014.
- Hallowell R, Ascherman D, Danoff S. Pulmonary manifestations of polymyositis/dermatomyositis. Semin Respir Crit Care Med. 2014; 35: 239-48.
- Gómez L, Bonilla G. Pulmonary manifestations of collagen diseases. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 249-60.
- Ruano C, et al. Thoracic manifestations of connective tissue diseases. Curr Probl Diagn Radiol. 2015; 44: 47-59.

19. Stojan G, et al. Pulmonary Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13: 354-60.
20. Ortega-Hernández OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012; 26: 61-72.
21. Jennette J, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2012; 65: 1-11.
22. Gómez-Gómez A, Martínez-Martínez MU, Cuevas-Orta E, Bernal-Blanco JM, Cervantes-Ramírez D, Martínez-Martínez R, et al. Manifestaciones pulmonares de la granulomatosis con poliangeitis. *Reumatol Clin.* 2014; 10: 288-29.
23. Martínez Téllez G, Torres Rives B, Rangel Velázquez S, Sánchez Rodríguez V, Ramos Ríos MA, Fuentes Smith LE. Anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo: positividad y correlación clínica. *Reumatol Clin.* 2015; 11: 17-21.
24. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, D'Cruz DP, Harper L, Luqmani R, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51: 634-43.
25. Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax.* 2010; 65: 132-8.
26. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Rùoppolo G, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmune Rev.* 2015; 14: 341-8.
27. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1011-7.
28. Liu Y, Li S, Cao J, Wang YX, Bi YL, Xu ZJ, Huang H. Concurrence of sarcoidosis and Takayasu aortitis. *Chin Med J (Engl).* 2015; 128: 851-2.
29. Pérez-Zafrilla B, Descalzo MA, Carmona L y Grupo de Estudio BIOBADASER. Reacciones adversas relacionadas con la administración de inhibidores del TNF. Análisis de un registro de terapias biológicas. *Reumatol Clin.* 2008; 4: 90-5.

Bronquiolitis

R. Ayerbe García, J. Fernández de Córdoba Gamero, P. Muñoz Zara,
V.M. Ignacio Barrios

INTRODUCCIÓN

Bronquiolitis es un término genérico que incluye enfermedades inflamatorias de la pequeña vía aérea de calibre inferior a 2 mm, afectando, en ocasiones, al estroma del tejido conectivo del parénquima pulmonar que las rodea^(1,2). La inflamación del epitelio bronquiolar y el proceso reparativo acompañante lleva a fibrosis, estenosis, obstrucción e incluso proliferación del tejido de granulación en las vías aéreas periféricas. La bronquiolitis es una lesión pulmonar frecuente pero es muy inespecífica⁽³⁾, de forma que podemos encontrar lesión bronquiolar en entidades tan diversas como infecciones, reacciones a fármacos, trasplante de órganos, enfermedades del tejido conectivo, exposición a humos y gases tóxicos, además de las formas idiopáticas. Así, el término "bronquiolitis" puede inducir a gran confusión, mezclándose con frecuencia conceptos histológicos con conceptos clínicos y conceptos funcionales.

ANATOMÍA DE LAS VÍAS AÉREAS PERIFÉRICAS

Los bronquiolos (br) son las vías aéreas más distales, tienen un diámetro menor de 2 mm, no tienen cartílago en su pared y se dividen en br terminales y br respiratorios. Los br terminales son puramente vía aérea de conducción (diámetro de 0,6 mm) mientras que los br respiratorios (diámetro igual o menor de 0,5 mm) contienen alvéolos en sus paredes, participando en el intercambio gaseoso. El acino o lóbulo pulmonar

primario es la unidad básica del intercambio gaseoso y está formado por un br terminal y de 2 a 5 generaciones de br respiratorios que, a su vez, se abren a los ductus y sacos alveolares. La unión de varios acinos (aproximadamente 12) constituye un lóbulo pulmonar secundario, que es la unidad pulmonar más pequeña separada por septos de tejido conectivo^(1,4). La identificación de este lóbulo pulmonar secundario es fundamental para reconocer las alteraciones anatómicas y radiológicas propias de las bronquiolitis. Tiene forma poliédrica, mide alrededor de 1 a 2,5 cm de diámetro y su parte central está ocupada por el br terminal acompañado por la arteriola pulmonar (haz broncovascular) mientras que en la periferia se reconocen venas y linfáticos. En las enfermedades bronquiolares se pueden afectar todas las vías aéreas periféricas, o parte de ellas, y también los otros constituyentes del intersticio del parénquima pulmonar. La distribución parcheada y centroacinar de las lesiones en las muestras histológicas es de ayuda importante para diferenciarlas de otras formas de afectación difusa del pulmón⁽⁴⁾.

CLASIFICACIÓN DE LAS BRONQUIOLITIS

Disponemos de varias clasificaciones pero de ninguna que, por sí sola, abarque por completo las bronquiolitis.

La **clasificación clínica** se basa en las distintas etiologías. Es útil para recordar al médico que debe considerar este diagnóstico ante determinados antece-

TABLA 1. Clasificación clínica de la bronquiolitis.

| |
|--|
| Enfermedad por inhalación |
| <ul style="list-style-type: none"> • Humos tóxicos • Gases irritantes • Polvos minerales • Agentes aromatizantes volátiles |
| Infecciones |
| Reacciones inducidas por fármacos |
| Idiopática |
| a) Sin enfermedad asociada |
| <ul style="list-style-type: none"> – Bronquiolitis criptogenética – Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (RB-ILD) – Neumonía organizada criptogenética |
| b) Asociada a otra enfermedad |
| <ul style="list-style-type: none"> – Trasplante de órganos – Enfermedad del tejido conectivo (primaria o reacción a fármacos) – Fibrosis pulmonar idiopática – Neumonitis por hipersensibilidad – Neumonía eosinófila crónica – Cirrosis biliar primaria – Colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn |

Modificada de Referencia 5.

dentes o ante algunos signos y síntomas respiratorios compatibles (Tabla 1).

La **clasificación histológica** ha sido la más utilizada en los últimos años por dos razones: 1) los patrones histológicos de las bronquiolitis suelen mostrar una correlación mejor con la clínica y la radiología de la enfermedad que las distintas etiologías y 2) la clasificación histológica muestra una mejor correlación con la historia natural de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento⁽⁴⁾. Esta clasificación, distingue básicamente 3 tipos de bronquiolitis⁽⁴⁾: 1) bronquiolitis celular, 2) bronquiolitis constrictiva/obliterativa (BC) y 3) bronquiolitis proliferativa/neumonía organizada (NO) (Tabla 2).

En la tabla 3 se detallan las entidades asociadas a BC y NO.

La **clasificación radiológica** (Tabla 4)⁽²⁾ permite identificar la bronquiolitis con técnicas no invasivas. En condiciones normales la tomografía axial computarizada de tórax con cortes finos (0,63 a 1,25 mm,-TACAR) no permite ver los bronquiolos, pero la inflamación, fibrosis, dilatación y la ocupación intraluminal y peribronquiolar engruesan sus paredes haciéndolos visibles en la TACAR.

TABLA 2. Clasificación histológica de las bronquiolitis⁽⁴⁾.

| Clasificación | Características patológicas | Asociaciones clínicas |
|------------------------------------|---|---|
| Bronquiolitis celular | Infiltración celular (aguda/crónica) en la pared peribronquiolar y en la luz. | Bronquiolitis infecciosa y en la asociada a asma, bronquitis crónica, bronquiectasias y en la neumonitis por hipersensibilidad. |
| <i>B. folicular</i> | Hiperplasia linfóide con centros germinales secundarios | Enfermedades del colágeno (especialmente AR y Sjögren), inmunodeficiencia, hipersensibilidad, enfermedad linfoproliferativa, panbronquiolitis difusa. |
| <i>Panbronquiolitis difusa</i> | Inflamación crónica con macrófagos espumosos en las paredes bronquiolares | Síndrome clínico del Este Asiático, frecuentemente asociado con sinusitis crónica |
| <i>B. linfocítica</i> | Infiltración linfocítica en paredes bronquiolares | Reacción tras trasplante de pulmón, infección, asociado a neumonía intersticial linfocítica |
| <i>B. respiratoria</i> | Macrófagos pigmentados en la luz bronquiolar | Tabaquismo simple o asociado a enfermedad intersticial pulmonar |
| Bronquiolitis proliferativa | Masas polipoideas de tejido conectivo intraluminales | Generalmente ocurre con neumonía organizada (NOC) |
| Bronquiolitis constrictiva | Estrechamiento concéntrico u obliteración de la luz bronquiolar por fibrosis submucosa y peribronquiolar. | Idiopática, postinfecciones, enfermedades del colágeno, tras inhalación o exposición a tóxicos, tras trasplante de pulmón y de médula ósea |

| TABLA 3. Enfermedades asociadas a BC y a NO. | |
|---|---|
| Causas de bronquiolitis constrictiva (BC) | Entidades asociadas con bronquiolitis proliferativa (NO) |
| Receptores de trasplantes <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de médula ósea • T. cardiopulmonar/pulmón | Idiopática (NOC) |
| Enfermedades del tejido conectivo <ul style="list-style-type: none"> • Artritis reumatoide • Esclerodermia • Lupus eritematoso sistémico • Síndrome de Sjögren | Daño alveolar difuso/síndrome de distrés respiratorio del adulto |
| Postinfecciosa <ul style="list-style-type: none"> • Víricas (adenovirus, influenza, parainfluenza VSR) • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | Neumonitis por hipersensibilidad |
| Inhalación de tóxica <ul style="list-style-type: none"> • Dióxido de nitrógeno • Dióxido de sulfúrico • Amoníaco • Cloro • Fosgeno | Neumonía eosinófila crónica |
| Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • Penicilamina • Compuestos de oro | Enfermedades del tejido conectivo <ul style="list-style-type: none"> • Espondilitis anquilopoyética • Enfermedad de Behçet • Crioglobulinemia mixta esencial • Poliarteritis nodosa • Polimiositis/dermatomiositis • Artritis reumatoide • Esclerodermia • Síndrome de Sjögren • Lupus eritematoso sistémico |
| Colitis ulcerosa | Infecciones <ul style="list-style-type: none"> a) Infecciones por virus (herpes, adenovirus, influenza, HIV) b) Infecciones por bacterias (<i>Nocardia asteroides</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Legionella pneumophila</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) c) Infecciones por protozoos (<i>Plasmodium vivax</i>, <i>Pneumocystis carinii</i>) d) Infecciones por hongos (<i>Aspergillus</i>) |
| Síndrome de Stevens-Johnson | Reacciones a fármacos |
| Idiopático | Etiología inhalatoria (aerografía textil, polvo de <i>Penicillium</i> , humo incendios) |
| | Irradiación pulmonar (cáncer de mama) |
| | Tiroiditis crónica |
| | Colitis ulcerosa |
| | Aspiración de contenido gástrico |
| | Neoplasia y síndrome mieloproliferativo |
| | Trasplante (de médula ósea, renal, pulmonar/rechazo) |
| | Granulomatosis de Wegener |
| | Neumonitis obstructiva |
| | Fallo renal y cardíaco crónico |
| | Síndrome de inmunodeficiencia común variable |
| | Crioglobulinemia mixta esencial |

Modificada de Referencia 1.

Así pues, no existe una clasificación ideal para el uso del clínico que aúne toda la información. Por ello, nos vamos a guiar por la clasificación propuesta por Myers y Colby⁽⁸⁾, modificada por Ruy y cols.^(1,2), que parece más práctica desde el punto de vista clínico. Distingue tres grupos de bronquiolitis: 1) Los *trastornos bronquiales primarios*: bronquiolitis respiratoria, bronquiolitis aguda, BC, bronquiolitis folicular, panbronquiolitis difusa y enfermedad de la vía aérea por inhalación de polvos minerales (carbón, sílice, talco

y asbesto), 2) las *bronquiolitis asociadas a enfermedades del parénquima*: BR-ILD y neumonía descomatativa, NOC, bronquiolitis asociadas a enfermedades del colágeno, neumonitis por hipersensibilidad, otras enfermedades intersticiales (histiocitosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática...) y 3) la *afectación bronquial en las enfermedades de las vías aéreas grandes*: asma, EPOC y bronquiectasias.

Además, en cualquier caso, probablemente lo fundamental para un clínico sea sospechar el diagnóstico en

TABLA 4. Clasificación radiológica de la bronquiolitis⁽²⁾.

| Patrón predominante en TACAR | Patrón histológico | Enfermedad(es) tipo(s) |
|---|---|--|
| Nódulos y líneas ramificadas Árbol en brotes | Bronquiolitis celular | Panbronquiolitis difusa Bronquiolitis infecciosas; EPOC; asma |
| Atenuación y mosaico de perfusión | Bronquiolitis constrictiva | Trasplantes; artritis reumatoide; colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn |
| Vidrio esmerilado y condensación | Bronquiolitis obliterativa | Neumonía organizada/BONO |
| Combinación de patrones | Bronquiolitis folicular Infiltrados bronquiolocéntricos y parenquimatosos | Conectivopatías; neumonitis por hipersensibilidad; sarcoidosis; pneumoconiosis |

base a la clasificación clínica, reconocer los cuatro patrones radiológicos característicos en la TACAR y saber distinguir la fisiopatología, la evolución clínica y la respuesta al tratamiento de la bronquiolitis primaria de aquella que acompaña a la patología pulmonar parenquimatosa⁽²⁾.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE LAS BRONQUIOLITIS

Con frecuencia y, sobre todo, al principio del proceso aunque exista lesión histológica subclínica, la **radiografía de tórax** (Rxt) suele ser normal. En fases más avanzadas los patrones radiológicos a tener en cuenta serán:

- *Hiperinsuflación*: hallazgo más reproducible.
- *Atenuación periférica de las marcas vasculares*: en relación con la reducción del calibre de los vasos y/o con la vasoconstricción hipóxica.
- *Bronquioloectasias*: visibles cuando se afectan vías de mayor calibre.
- *Consolidación del espacio aéreo*.
- *Patrón reticulonodulillar*: refleja la afectación de las pequeñas vías aéreas y de los constituyentes del tejido conectivo que rodea el bronquiolo.

No obstante, el método radiológico de elección para investigar la sospecha de una bronquiolitis es la TACAR^(9,10). Se distinguen unos signos directos y otros indirectos^(4,6,11).

Signos directos de bronquiolitis

1. **Nódulos centrilobulares y periféricos**. El engrosamiento centrilobular es el primer signo visible de inflamación y se visualiza como pequeños nódulos periféricos.
2. **Nódulos asociados a ramificaciones: árbol en brotes** (Fig. 1). Nódulos centrilobulares dispuestos

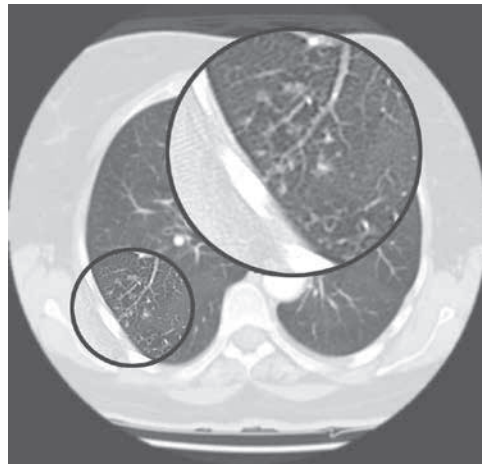


Figura 1. Signo directo de bronquiolitis: imagen de árbol en brotes.

a lo largo de ramificaciones de los bronquiolos terminales y respiratorios alterados, visualizándose como estructuras arbóreas centrilobulillares terminadas en nódulos pequeños. Es el patrón típico de las bronquiolitis infecciosas, panbronquiolitis y también se ve en las inmunodeficiencias, fibrosis quística y demás procesos infecciosos con abundante detritus en los bronquiolos.

3. **Engrosamiento de la pared bronquial y bronquiectasias periféricas**.
4. **Zonas parcheadas de consolidación o de vidrio deslustrado**. Es la afectación típica de la NO. La distribución de las lesiones generalmente es periférica y peribronquial y/o subpleural y más frecuente en los lóbulos inferiores. Pueden variar desde una atenuación en vidrio esmerilado hasta

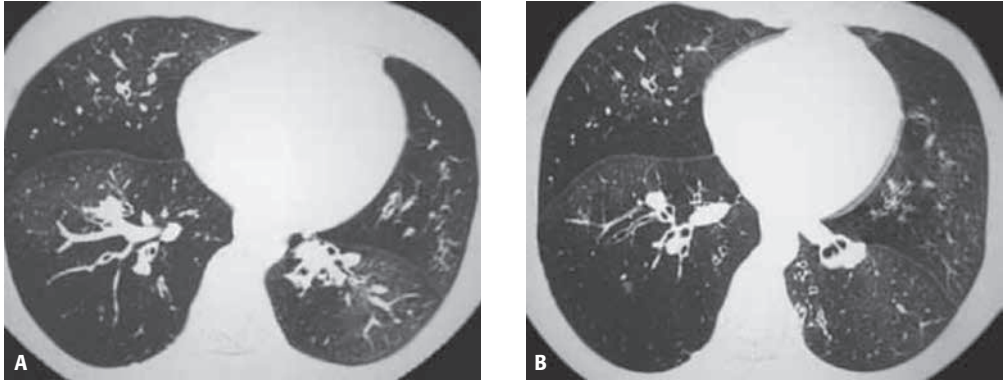


Figura 2. Signo indirecto de bronquiolitis: atenuación en mosaico o damero de perfusión (imágenes en inspiración y espiración). Cortes de alta resolución al mismo nivel en inspiración (A) y espiración (B). En espiración el patrón en mosaico se hace más evidente por atrapamiento de aire en las zonas comprometidas. Este es un recurso que ayuda en la diferenciación entre patología vascular y de la vía aérea.

la consolidación, con tendencia a la migración cambiando de localización y de tamaño, incluso sin tratamiento.

Signos indirectos de bronquiolitis

Pueden verse en un TACAR en imágenes obtenidas al final de la inspiración:

1. **Atenuación en mosaico o damero de perfusión** (Fig. 2): aspecto heterogéneo del parénquima pulmonar que parece corresponderse con áreas de mayor o menor flujo sanguíneo. Las áreas hipodensas son el resultado del cierre de las vías aéreas (que produce atrapamiento aéreo) y la hipoxia local (que produce vasoconstricción pulmonar). La hiperdensidad es causada por la redistribución del flujo sanguíneo hacia el pulmón relativamente normal.
2. **Atrampamiento aéreo al final de la espiración:** normalmente la atenuación pulmonar aumenta de forma homogénea en espiración, pero si existe atrapamiento aéreo se verán áreas de menor atenuación de lo esperado. Se visualiza, por tanto, como zonas de tamaño variable, inhomogéneas y generalmente bilaterales, de baja densidad, especialmente visibles en los cortes obtenidos en espiración forzada y que contrastan con las áreas de densidad normal. Se considera un signo inequívoco de atrapamiento aéreo y refleja indirectamente la existencia de patología bronquiolar subyacente^(4,6). En otras enfermedades, como la

enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, puede encontrarse en el TACAR un patrón en vidrio deslustrado, pero las áreas de afectación parenquimatosa no irán acompañadas de alteraciones de la perfusión por lo que los vasos serán del mismo calibre en las áreas en vidrio deslustrado y en las zonas de menor atenuación (parénquima pulmonar normal). Además, en los cortes espiratorios, las áreas de menor atenuación aumentarán de densidad, descartándose la presencia de atrapamiento aéreo⁽¹²⁾. De igual manera, la enfermedad vascular pulmonar primaria (enfermedad tromboembólica y/o hipertensión pulmonar arterial) se presenta con áreas pulmonares parcheadas de distinta densidad radiológica según se trate de áreas hiper o hipoperfundidas; el calibre de los vasos pulmonares va a ser mayor en las zonas hiperperfundidas pero, a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad bronquiolar, en los cortes espiratorios no existe atrapamiento aéreo por lo que se objetiva un aumento de densidad radiológica en las zonas hipoperfundidas⁽¹²⁾.

TRASTORNOS BRONQUIOLARES PRIMARIOS

Bronquiolitis respiratoria (BR)

Junto a la bronquiolitis aguda (BA), son las dos formas de bronquiolitis más frecuentes. Descrita por primera vez por Niewoehner⁽¹³⁾ como un hallazgo

casual en la autopsia de un fumador joven, también se conoce como "*bronquiolitis del fumador*", porque la mayoría de las veces se asocia a una historia de tabaquismo, dando lugar a una lesión propia y típica de los fumadores: lesión anatómica bronquiolar primaria inducida por el tabaco⁽¹⁴⁾.

La característica distintiva principal de este trastorno es el acúmulo de macrófagos pigmentados en la luz de los bronquiolos respiratorios y en los alvéolos, sin inflamación significativa, actividad fibroblástica o depósito de colágeno^(2,3). No produce sintomatología y la única alteración funcional será la disminución de los flujos periféricos. La Rxt generalmente es normal pero en la TACAR pueden verse múltiples nodulillos centroacinares subpleurales. De hecho, la BR se sospecha solo cuando se visualizan estos hallazgos en la TACAR en un paciente fumador que se hace esta prueba de imagen por otro motivo. Generalmente no precisa tratamiento salvo la suspensión del hábito tabáquico.

Bronquiolitis aguda (BA)

BA es el término utilizado para describir una enfermedad que sufren los lactantes y los niños menores de tres años, caracterizada por la aparición aguda de tos, sibilantes y disnea en el contexto de una infección viral respiratoria. El virus sincitial respiratorio (VSR) es el agente etiológico más frecuente aunque también se han descrito casos por adenovirus, influenza y parainfluenza, así como por otros agentes no víricos como *Mycoplasma pneumoniae* y especies de *Chlamydia*⁽¹⁻³⁾. La bronquiolitis vírica en el adulto es rara y, generalmente, de causa no infecciosa, asociada a episodios de aspiración, inhalación de tóxicos, en el contexto de una enfermedad del tejido conectivo, tras trasplante de pulmón o de médula ósea y en el síndrome de Stevens-Johnson^(1,3). Dado que las pequeñas vías aéreas en el adulto contribuyen poco a las resistencias pulmonares totales, el cuadro clínico en adultos es mucho más leve que en los niños.

Desde el punto de vista histológico, las vías aéreas con BA muestran necrosis del epitelio respiratorio con infiltrado peribronquial e intraepitelial linfocítico y neutrofílico, así como cierto grado de neumonitis intersticial con cierto grado variable de atelectasia e hiperinsuflación. La Rxt con frecuencia solo muestra hiperinsuflación y en la TACAR pueden verse nódulos centroacinares mal definidos, imágenes de árbol en brotes y áreas de atenuación en mosaico.

La mayoría de los pacientes pueden tratarse en el domicilio, pero los casos graves requieren hospitalización y tratamiento de la insuficiencia respiratoria. Podrán utilizarse broncodilatadores, corticoides y tratamiento antiviral o antibiótico según la etiología⁽⁴⁾. La eficacia de la azitromicina, útil en otras formas de bronquiolitis, está por definir⁽¹⁵⁾.

La mortalidad por BA generalmente es menor del 1% pero, en un pequeño número de casos, puede evolucionar a una BC. Ocasionalmente, tras infecciones graves por adenovirus se produce el síndrome de Swyer-James o MacLeod, en el cual además de la BC hay un freno en el desarrollo normal del número de alvéolos pulmonares asimétrico, resultando en el característico "*pulmón hiperlucente*". El tamaño final del pulmón afecto dependerá de la edad en que ocurrió la bronquiolitis.

Bronquiolitis constrictiva/bronquiolitis obliterante (BC/BO)

La alteración patológica característica de la BC es un espectro que va desde la inflamación hasta la fibrosis peribronquiolar y, finalmente, cicatrización con obstrucción de la luz bronquiolar^(1,2) (Tabla 2). La afectación generalmente es parcheada e inhomogénea, siendo frecuente encontrar bronquiolos normales cerca de áreas con manifiesta BO, por lo que la biopsia transbronquial (BTB) no suele ser suficiente y, generalmente, es necesaria la confirmación diagnóstica mediante biopsia quirúrgica.

En la tabla 3 se muestran causas conocidas de BC^(1,2). Cuando no se conoce la causa, hablamos de bronquiolitis constrictiva criptogenética. Es una enfermedad rara, más frecuente en mujeres. Cursa con tos y disnea de esfuerzo progresiva con evidencia funcional de obstrucción de la vía aérea y atrapamiento aéreo, difusión reducida y sin respuesta significativa a la administración de broncodilatadores. La Rxt suele ser normal o tener cierto grado de hiperinsuflación. La TACAR muestra un patrón de atenuación en mosaico o damero de perfusión, atrapamiento aéreo al final de la espiración y bronquiectasias cilíndricas periféricas. En la mayoría de las ocasiones tiene un curso clínico progresivo hacia el fallo respiratorio con poca respuesta a los corticoides.

Dentro de este grupo de bronquiolitis merecen especial atención la bronquiolitis secundarias a inhalación de tóxicos, la bronquiolitis del paciente trasplantado y la bronquiolitis inducida por drogas.

Bronquiolitis secundarias a inhalación de tóxicos

Se ha descrito daño importante de la vía aérea tras la inhalación de una gran variedad de gases, humos, polvos o sustancias orgánicas (dióxido de nitrógeno, azufre, diacetyl, cloro, etc.)⁽⁶⁾, de manera que, tras una exposición inicial, el paciente podrá desarrollar dos síndromes diferentes: A) un síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea o B) una BC⁽⁴⁾. La causa más frecuente de este tipo de bronquiolitis es tras la exposición a dióxido de nitrógeno pero se han descrito casos de BC en los trabajadores de una planta de producción de palomitas por la exposición a diacetyl⁽¹⁶⁾, así como en soldados de la guerra de Iraq y Afganistan, en probable relación con niveles tóxicos de dióxido de sulfuro por la exposición a minas de azufre⁽¹⁷⁾. En supervivientes del atentado terrorista del año 2001 en el Worl Trade Center de Nueva York⁽¹⁸⁾ y en otros ataques terroristas se han descrito, asimismo, casos de BC secundarios a la inhalación masiva de partículas.

Bronquiolitis del paciente trasplantado

Es la forma de bronquiolitis más frecuente y de mayor relevancia clínica, a tener en cuenta en los pacientes con trasplante alogénico o autólogo de médula ósea, trasplante cardíaco y trasplante de pulmón⁽¹⁾. Dado lo difícil de un diagnóstico preciso precoz a partir de muestras obtenidas por BTB, se utiliza el término de "síndrome de bronquiolitis obliterante (SOB)"⁽¹⁹⁾ para definir el cuadro clínico de obstrucción de la vía aérea como expresión del rechazo agudo o crónico en el paciente trasplantado y se define como una caída en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) mayor del 20% del basal, objetivado en dos determinaciones realizadas con, al menos, tres meses de intervalo. La evolución es variable aunque, probablemente, la mayor caída del FEV₁ se produce en los 6 primeros meses desde el inicio del SOB y el trasplante unipulmonar, el sexo femenino y el diagnóstico previo de fibrosis pulmonar idiopática se asocian con una peor evolución⁽²⁰⁾. Se estima que hasta el 60% de los pacientes desarrollarán un SOB dentro de los primeros 5 años tras el trasplante de pulmón y la mortalidad a 5 años se situará en el 50-70%⁽²¹⁾. La sospecha del desarrollo de SOB se hará en base a la aparición de: disnea de esfuerzo ligero, disminución de FEV₁, imagen de atenuación en mosaico con atrapamiento aéreo al final de la espira-

ción en la TACAR e infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior.

Parece que la etiología del SOB podría ser por mecanismos inmunes, considerándose el rechazo agudo (RA) uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo. Parece que otros mecanismos no inmunes como la infección, el reflujo gastroesofágico y aspiración y los daños en la reperusión del injerto, podrían intervenir en la patogenia del síndrome. El tratamiento con macrólidos y, concretamente, con azitromicina⁽²²⁾, parece que podría actuar de forma temprana con una acción antireflujo y antiinflamatoria y, de una forma tardía, con una acción antimicrobiana sobre los pacientes colonizados. El tratamiento con azitromicina tres veces a la semana consigue una mejoría significativa en el FEV₁, con una reducción de la neutrofilia y de la interleukina 8 en los pacientes respondedores⁽²²⁾. Modificaciones en el tratamiento inmunosupresor cambiando de ciclosporina a tacrolimus o de azatioprina a micofenolato podría estabilizar la evolución del SOB⁽²³⁾.

Bronquiolitis inducida por drogas⁽⁴⁾

Es más frecuente el desarrollo de una bronquiolitis proliferativa/NO, no obstante, se han descrito casos de BC tras tratamiento con sales de oro y penicilamina en pacientes con artritis reumatoide (AR). Existen otros casos descritos con el uso de rituximab en el tratamiento de un linfoma de células B⁽²⁴⁾ y tras la toma de *Sauropus androgynus*, hierbas utilizadas en dietas de adelgazamiento en Japon y Taiwan⁽²⁵⁾.

Panbronquiolitis difusa (PBD)

Es una enfermedad de la vía aérea pequeña, de causa no conocida, que se suele asociar con sinusitis crónica y que predomina en la raza asiática. Es más frecuente en hombres que en mujeres (proporción 2:1) y su máxima incidencia es entre la cuarta y séptima década de la vida⁽²⁶⁾.

La sinusitis crónica está presente en el 75-100% de los casos, precediendo en años a los síntomas típicos de la enfermedad que son tos crónica con expectoración abundante purulenta, disnea de esfuerzo y sibilancias. Es llamativo el aumento de aglutininas frías en el suero con serología frente a *Mycoplasma* negativa. El cuadro clínico sugiere el diagnóstico de bronquiectasias y es muy frecuente la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. No obstante, se pueden establecer algunas diferencias

con las bronquiectasias de otras etiologías como son la menor incidencia de hemoptisis, la importancia de los síntomas de sinusitis crónica y el escaso papel del estafilococo dorado como agente patógeno. Los criterios diagnósticos consensuados en Japón son⁽²⁾: 1) Broncorrea purulenta persistente y disnea de esfuerzo; 2) Historia de sinusitis crónica concurrente; 3) Imágenes de nodulillos centroacinares bilaterales difusos en la TACAR o nodulillos bilaterales mal definidos en la Rxt; 4) Auscultación de crepitantes en ambas bases pulmonares; 5) FEV₁/FVC < 70% y PaO₂ < 80 mmHg y 6) Título de hemaglutininas frías > 64. Para diagnosticar la enfermedad se precisan los criterios del 1 al 3 y, al menos, dos de entre los tres restantes.

El hallazgo histológico característico es el acúmulo de células espumosas en las paredes de los bronquiolos respiratorios, ductus alveolares y alvéolos. La evolución es progresiva y, sin tratamiento, el 50% de los pacientes mueren dentro de los 5 años tras el diagnóstico⁽²⁾. El tratamiento a largo plazo con bajas dosis de eritromicina y nuevos macrólidos, como la azitromicina, ha demostrado que mejora los síntomas, la función pulmonar, las alteraciones radiológicas y la supervivencia⁽²⁾, lo que se relaciona con su actividad bactericida y su capacidad de reducir la producción de citokinas proinflamatorias, incluidas la IL-8 y la IL-1beta⁽²⁶⁾.

BRONQUIOLITIS ASOCIADAS A ENFERMEDADES DEL PARÉNQUIMA

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (RB-EPID)

En una pequeña proporción de fumadores con BR, puede objetivarse una EPID sintomática asociada.

El hallazgo más característico es la presencia de abundantes macrófagos alveolares pigmentados en la luz de los bronquiolos respiratorios con ligera fibrosis intersticial peribronquiolar. Los cambios son parcheados y la distribución bronquiocéntrica⁽²⁷⁾. Es importante diferenciar esta entidad de la neumonía intersticial descamativa (NID) en la que los hallazgos histopatológicos son muy similares salvo con una distribución de las lesiones más extensa y difusa. Algunos autores consideran que la BR-EPID y la NID representan distintas fases de una misma enfermedad intersticial pulmonar relacionada con el hábito tabáquico^(1,2).

Tanto la BR-EPD como la NID suelen manifestarse en pacientes, generalmente varones, con una carga tabáquica elevada (superior a 30 paquetes/año), alrededor de la cuarta o quinta décadas de la vida⁽²⁷⁾. Se presenta de forma progresiva con tos y disnea, con síntomas leves si lo comparamos con el mayor grado de disnea y de hipoxemia que suelen presentar los pacientes con neumopatía intersticial difusa. Se auscultan crepitantes difusos en ambas bases pulmonares hasta en un 50% de casos. Las acropaquias son raras y las pruebas de función pulmonar pueden ser normales o mostrar un patrón mixto restrictivo y obstructivo ligero (en el 50% de las NID se confirman acropaquias y se objetiva un patrón restrictivo con reducción de la difusión).

La Rxt será normal hasta en un 20% de casos o podrá mostrar un patrón reticular fino o reticulonodular, similar a la radiografía de la NID, pero sin una pérdida de volumen pulmonar significativa, como suele ser frecuente en esta última. En la TACAR la alteración más frecuente son áreas en vidrio deslustrado asociando, con frecuencia, nódulos centrilobulares y engrosamiento de las paredes bronquiales. No es raro que la TACAR de estos pacientes muestre imágenes de enfisema centrolobulillar, fundamentalmente en los lóbulos superiores, como corresponde a una lesión resultante de la acción del humo del cigarrillo^(10,13). De hecho, puede ser difícil diferenciar la sintomatología clínica de esta entidad de la propia de la EPOC incipiente, pero la edad relativamente temprana de aparición de los síntomas, los crepitantes bibasales, la desproporción entre el grado de disnea y la escasa afectación funcional (generalmente restrictiva sin marcada obstrucción de la vía aérea) y, especialmente, las lesiones de bronquiolitis presentes en la TACAR pueden ayudar a diferenciarlas.

El principal tratamiento, tanto de la BR-EPID como de la NID, es el abandono del tabaco, tras lo cual la enfermedad se estabiliza o, incluso, se resuelve lentamente^(1,2). Sin embargo, series recientes⁽²⁷⁾ concluyen que solo un 1/3 de los pacientes mejoran tras la suspensión del tabaco, aunque la supervivencia es prolongada y no se han descrito muertes relacionadas con la BR-EPID.

Neumonía organizada criptogénica o idiopática (NOC)

La forma idiopática de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) se describió ori-

ginalmente por Lange en 1901; no obstante, hasta la década de los ochenta no se reconoce como una entidad distinta gracias a los trabajos de Epler, en 1985⁽⁷⁾. Aunque la lesión histológica es característica y morfológicamente distintiva, se trata de una reacción reparativa inespecífica que se puede ver en múltiples contextos (Tabla 3). Cuando no se conoce su causa se considera idiopática y se denomina neumonía organizada criptogenética (NOC). El patrón histológico característico es la ocupación parcheada de los espacios aéreos por masas polipoideas de tejido conectivo organizado en bronquiolos, ductus alveolares y alveolos manteniéndose preservada la arquitectura pulmonar.

Se presenta en la quinta o sexta década de la vida, sin preferencia por sexo y hasta el 50% o más de los pacientes son no fumadores. La duración de los síntomas antes de su diagnóstico suele ser de hasta seis meses ya que debuta como un proceso gripal y a menudo simula una neumonía adquirida en la comunidad. Los síntomas son: tos no productiva (72%), disnea de esfuerzo (66%), pérdida de peso (57%), fiebre (51%), malestar general (48%), cansancio y es rara la hemoptisis. La exploración suele ser normal salvo la auscultación de crepitantes inspiratorios "en velcro" (74%).

En la Rxt son característicos los infiltrados alveolares difusos, bilaterales en el 80% de los casos, de distribución periférica y con frecuencia migratorios. Menos común es observar un patrón intersticial lineal o nodular, más frecuente en los casos asociados con enfermedades del tejido conectivo y con un peor pronóstico, la neumonía organizada focal⁽²⁸⁾, el derrame pleural, el engrosamiento pleural, la hiperinsuflación y las cavidades pulmonares. La TACAR muestra consolidación del espacio aéreo parcheado subpleural o peribroncovascular. También pueden verse opacidades en vidrio deslustrado, opacidades nodulares pequeñas y menos frecuente es el engrosamiento de la pared bronquial con dilatación de las mismas.

La alteración ventilatoria suele ser restrictiva, con reducción de la capacidad de difusión en más del 70% de los pacientes. El lavado broncoalveolar suele presentar linfocitosis (> 25%), con un cociente CD4/CD8 disminuido (< 0,9), macrófagos espumosos (> 20%), neutrófilos (> 5%) y eosinófilos (2-25%).

Los corticoides son el tratamiento de elección con una respuesta rápida y mejoría a las pocas semanas. Se recomienda prednisona a dosis de 1-1,5 mg/kg

peso/día durante 1 o 2 meses, para reducir la dosis, si hay buena respuesta, a 0,5-1 mg/kg peso/día durante 4-6 semanas más. En los pacientes estables o que han mejorado, la dosis debe reducirse de forma progresiva hasta la suspensión al cabo de los 6 meses. Las recaídas son frecuentes tras la suspensión de los esteroides en los tres primeros meses postratamiento, mejorando al reintroducirlos. Se reconocen como factores de mal pronóstico: el grado de hipoxemia al diagnóstico, el retraso en el tratamiento y la presencia de colestasis. Epler⁽⁷⁾ recomienda una duración de un año con dosis entre 20 y 10 mg/día a partir del sexto mes. Solo en los casos en que se objetiva falta de respuesta a los corticoides con progresión de la enfermedad se utilizará ciclofosfamida. En general, el pronóstico es bueno, y más de 2/3 de los pacientes conseguirán una resolución completa del cuadro con una supervivencia a los 5 años superior al 70% en las formas idiopáticas y del 44% en las formas secundarias.

Bronquiolitis asociadas a enfermedades del colágeno

Diferentes enfermedades del tejido conectivo, especialmente la AR y el síndrome de Sjögren, se han asociado a patología bronquiolar, fundamentalmente NO y BC y en algunos casos a bronquiolitis folicular^(7,29). Es importante señalar que alrededor del 40% de los pacientes no trasplantados que tienen BC sufren algún tipo de conectivopatía, en particular AR⁽⁴⁾, y se estima que más del 68% de los pacientes con AR asintomáticos tendrán alteraciones en el TACAR sugestivas de enfermedad bronquiolar⁽²⁹⁾. No existen muchas opciones de tratamiento: se ha descrito mejoría en la evolución con corticoides asociados a azatioprina y/o ciclofosfamida⁽³⁰⁾ y también con el uso de eritromicina y nuevos macrólidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryu JH, Meyers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1277-92.
2. Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr Opin Pulmon Med.* 2006; 12: 145-51.
3. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis; The Pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: 41-7.
4. Garibaldi BT, Illei P, Danoff SK. Bronchiolitis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2012; 32: 601-19.
5. Devakonda A, Raoof S, Sung A, et al. Bronchiolar disorder: a clinical-radiological diagnostic algorithm. *Chest.* 2010; 137: 938-51.

6. Wright JL, Tazelaar HD, Churg A. Fibrosis with enfisema. *Histopathology*. 2011; 58: 517-24.
7. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 158-64.
8. Myers J, Colby T. Pthological manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med*. 1993; 14: 611-22.
9. Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, Gimenez A, Aguilar G. Tree in bud pattern at thin-section CT of the lungs: Radiologic-pathologic overview. *RadioGraphics*. 2005; 25: 789-801.
10. Muller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about Idiopathic Interstitial Pnaumonias. *RadioGraphis*. 2007; 27: 595-615.
11. PipavathSJ, Lynch DA, Cool C, et al. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185: 354-63
12. Franquet T. TACAR en las enfermedades de la pequeña vía aérea. Barcelona: Temis Medical; 2015. p 20-3.
13. Niewoehner D, Klinerman J, Rice D. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1974; 291: 755-8
14. Attili AK, Kazreerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martínez FJ. Smoking-related Interstitial Lung Disease: radiologic-clínical-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2008; 28: 1383-98.
15. De Baets F. Bronchiolitis obliterans in children: a ghostly journey to the origin. *Allergol Inmunopathol*. 2011; 39: 251-2.
16. Van Rooy FG, Rooyackers JM, Prokop M, Houb R, Smit LA, Heederik DJ. Bronchiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavorings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 498-504.
17. King MS, Eisneberg R, Newman JH, et al. Constrictive bronchiolitis in soldiers returning from Iraq ahn Afganistan. *N England J Med*. 2011; 365: 222-30.
18. Ghanei M, Harandi AA, Tazelaar HD. Isolated bronchiolitis obliterans: high incidence and diagnsosi following terrorist attacks. *Inhal Toxicol*. 2012; 24: 340-1.
19. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 297-310.
20. Lama VN, Murray S, Lonigro RJ, Toews GB, Chang A, Lau C, et al. Course of FEV1 after onset bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 1192-8.
21. Finlen Copeland CA, Snyder LD, Zaas DW, et al. Survival after bronchiolitis obliterans syndrome among bilateral lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 784-9.
22. Hayes D. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. *J Cardiovc Surg*. 2011; 6: 92.
23. Caim J, Yek T, Banner NR, et al. Time-related changes in pulmonary function after conversion to tacrolimus in bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 50-7.
24. Shen T, Braude S. Obliterative bronchiolitis after rituximab administration: a new manifestation of rituximab-associated pulmonary toxicity. *Intern Med J*. 2012; 42: 597-9.
25. Oonakahara K, Matsuyama W, Higashimoto J, et al. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of Sauropus androgynous in Japan- alert a food- associated pulmonary disorders from Japan. *Respiration*. 2005; 72: 221.
26. Kudoh S, Keicho N. Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med*. 2012; 33: 297-305.
27. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack RM, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. *Chest*. 2007; 131: 664-71.
28. Maldonado F, Daniels CE, Hoffman EA, Yi, ES Ryu JH. Focal Organizin pneumonia on surgical lung biopsy. Causes, clinicoradiologic features and outcomes. *Chest*. 2007; 132: 1579-83.
29. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Smallairwy obstructionin patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2011; 21: 164-73.
30. Pappas. K Bronchiolitis and bronchial disorders in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17: 316-24.

Enfermedad tromboembólica venosa. Profilaxis

C. Rodríguez Matute

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) sigue siendo una causa importante de morbimortalidad en pacientes hospitalizados, con alto coste y consumo de recursos. A pesar de la mayor concienciación en su profilaxis y los avances en el diagnóstico y tratamiento, es la tercera causa de muerte cardiovascular tras el infarto agudo de miocardio e ictus⁽¹⁾.

La necesidad de realizar profilaxis en el paciente hospitalizado obedece a:

1. La elevada prevalencia de la ETV: la incidencia de la trombosis venosa profunda (TVP) en España se estima en unos 600.000 casos anuales y la del tromboembolismo pulmonar (TEP) se sitúa cercana a los 60.000. Sin profilaxis, la incidencia de TVP hospitalaria oscila entre el 10-40%.
2. Su elevada morbimortalidad: la ETV provoca entre el 1% y el 2% de los ingresos hospitalarios, con una mortalidad del 11,6% para el TEP y 2,3% para la TVP^(2,3). El 40% de los TEP en pacientes hospitalizados sucede en pacientes quirúrgicos. La falta de profilaxis provoca un aumento de reingresos en el hospital y complicaciones a largo plazo por el TEP crónico y el síndrome postrombótico. La realización de tromboprofilaxis primaria en los grupos de riesgo produce una reducción de la mortalidad por este proceso del 50-75%.
3. La relación que posee con factores de riesgo: un elevado porcentaje de la ETV se debe a factores

de riesgo adquirido como cirugía, traumatismos y enfermedad médica aguda. Este riesgo se ha visto aumentado en los últimos años por la longevidad de la población, por la mayor prevalencia de cáncer, porque los procedimientos quirúrgicos se han ampliado y las estancias en las Unidades de Cuidados Intensivos son más prolongadas.

4. El elevado coste que implican tanto sus complicaciones precoces como tardías. El coste de tratar una TVP en España en 2002 se aproximaba a los 3.500 euros. La hospitalización solo por TEP genera unos gastos mínimos de 20 millones de Euros al año⁽⁴⁾. El coste de tratar la morbilidad tardía secundaria a dicho proceso podría aproximarse al 75% del inicial.

Pese a los riesgos bien conocidos de la ETV, la utilización de una profilaxis adecuada sigue siendo baja en los pacientes hospitalizados. Una revisión transversal multinacional, el estudio ENDORSE, reveló que: el 64% de los pacientes quirúrgicos tenían riesgo de ETV, pero solo el 58,5% de ellos recibió la profilaxis recomendada mientras que el 41,5% de los pacientes médicos que presentaban riesgo, solo el 39,5% de ellos recibió profilaxis⁽⁵⁾.

Las guías actuales recomiendan ponderar los factores de riesgo para la ETV (Tabla 1) para poder decidir sobre la indicación o no de profilaxis^(6,7). Estas medidas preventivas pueden ser de dos tipos: físicas y farmacológicas (Tabla 2).

TABLA 1. Factores de riesgo para ETV.

| |
|--|
| Cáncer activo o en tratamiento |
| Edad > 60 años |
| Paciente admitido en la UCI |
| Deshidratación |
| Trombofilia congénita |
| Obesidad (IMC > 30 kg/m ²) |
| Comorbilidad médica asociada: enfermedad cardíaca, metabólica, endocrina, respiratoria, infección aguda, enfermedad inflamatoria. |
| Historia personal o familiar de ETV |
| Terapia hormonal sustitutiva, anticonceptivos orales |
| Venas varicosas y flebitis |
| Cirugía mayor reciente |
| Fracturas o inmovilizaciones recientes de EEII |
| Embarazo y puerperio |
| Miscelánea: policitemia vera, trombocitosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Behçet, lupus eritematoso, antipsicóticos. |

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa previa;
 UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; IMC: Índice de Masa Corporal; EEII: Extremidades inferiores.

TIPOS DE PROFILAXIS

Métodos físicos

El objetivo de estos métodos es la prevención de la estasis venosa. En términos generales, hay que animar a los pacientes a la movilización precoz y a mantener una hidratación adecuada. Si se combinan con la profilaxis farmacológica, aumentan la eficacia de estos reduciendo la incidencia de TVP distal en un 60% y de TVP proximal en un 72%. Valorar la contraindicación de estos métodos antes de su uso (Tabla 3).

1. Medias de compresión gradual (MCG): perfil de presión entre 18-23 mmHg en el tobillo, decreciendo la presión en dirección al muslo. Es el método mecánico de elección debido a su bajo coste y mayor facilidad de aplicación.
2. Compresión neumática Intermitente (CNI): botas o polainas hinchables que generan ciclos de compresión (10 segundos cada minuto a una presión de 35-40 mmHg) que se transmiten al sistema venoso del pie y pantorrillas y determina

TABLA 2. Medidas profilácticas para la ETV.

Métodos farmacológicos

- Heparina no fraccionada.
- Heparinas de bajo peso molecular: Bemiparina, Dalteparina, Enoxaparina, Nadroparina, Tinzaparina.
- Antivitamina K: Acenocumarol, Warfarina.
- Inhibidores indirectos del factor Xa: Fondaparinux.
- Inhibidores de la trombina: Dabigatrán.
- Inhibidores directos del factor Xa: Rivaroxaban, Apixaban.

Métodos físicos

- Medias de compresión gradual.
- Compresión neumática intermitente.
- Bomba pedia venosa.

TABLA 3. Contraindicaciones de los métodos físicos.

| |
|---|
| Tamaño o forma inusual de la pierna |
| Neuropatía periférica u otra causa de alteración de la sensibilidad |
| Alteraciones cutáneas locales: celulitis, piel frágil |
| Edema importante |
| Insuficiencia cardíaca |
| Hipertensión arterial descontrolada |
| Enfermedad arterial vascular |
| Alergia a los materiales utilizados |
| Artritis reumatoidea severa |

su vaciado en dirección proximal. En los pacientes quirúrgicos el uso inadecuado y su infrutilización se ha demostrado en más del 50% de los pacientes⁽⁶⁾. Debe asegurarse su uso al menos durante 18 h al día.

3. Bomba pedia venosa: mejora el retorno venoso al producir un aplanamiento del arco plantar, similar al que se produce con el apoyo y la marcha.

Métodos farmacológicos

Los anticoagulantes que han demostrado ser eficaces en la profilaxis de la ETV son:

1. Heparina no fraccionada (HNF): la dosis de 5.000 UI por vía subcutánea dos o tres veces al día es eficaz, sobre todo en los pacientes de riesgo moderado de padecer ETV y se administra sin necesidad de control de laboratorio. Indicado sobre todo en pacientes con insuficiencia renal severa.

| TABLA 4. Dosis de HBPM en la profilaxis de la ETV. | | | | | |
|---|--|--|---|---|---|
| | Bemiparina | Dalteparina | Enoxaparina | Nadroparina | Tinzaparina |
| En pacientes no quirúrgicos | Riesgo moderado | | | | |
| | 2.500 UI/24 h | 2.500 UI/24 h | 2.000 UI/24 h (20 mg) | 2.850 UI/24 h (0,3 ml) | 3.500 UI/24 h |
| | Riesgo alto | | | | |
| | 3.500 UI/24 h | 5.000 UI/24 h | 4.000 UI/24 h (40 mg) | < 70 kg: 0,4 ml/24 h > 70 kg: 0,6 ml/24 h | 4.500 UI/24 h |
| En pacientes quirúrgicos | Riesgo moderado: Cirugía general | | | | |
| | 2.500 UI/24 h Administrar la primera dosis 2 horas antes o 6 horas después de la cirugía | 2.500 UI/24 h Administrar la primera dosis 2-4 horas antes de la cirugía | 2.000 UI/24 h (20 mg) Administrar la primera dosis 2 horas antes de la cirugía | 2.850 UI/24 h (0,3 ml) Administrar la primera dosis 2-4 horas antes de la cirugía | 3.500 UI/24 h Administrar la primera dosis 2 horas antes de la cirugía |
| | Riesgo alto: Cirugía oncológica y ortopédica | | | | |
| 3.500 UI/24 h Administrar la primera dosis 2 h antes o 6 h después de la cirugía | 5.000 UI/24 h o 2.500 UI/12 h Administrar 2.500 UI 2-4 h antes y 12 h después de la cirugía | 4.000 UI/24 h (40 mg) Administrar la primera dosis 12 h antes de la cirugía | Peso < 70 kg: • Preoperatorio: 0,3 ml/24 h • A partir del 4º día: 0,4 ml/24 h Peso ≥ 70 kg: • Preoperatorio: 0,4 ml/24 h • A partir del 4º día: 0,6 ml/24 h (administrar 12 h antes y 12 h después de la cirugía) | Peso 60-90 kg: 4.500 UI/24 h Administrar la primera dosis 12 h antes de la cirugía Peso > 90 o < 60 kg o si la profilaxis comienza 2 h antes de la intervención: administrar una dosis inicial de 50 UI/kg y continuar con 50 UI/ kg de peso/24 h | |

- Heparina de bajo peso molecular (HBPM): las diferentes moléculas de HBPM se obtienen por métodos distintos y no son semejantes en sus propiedades farmacocinéticas y anticoagulantes, por lo que no son intercambiables entre ellas en lo referente a las unidades a aplicar. También se administran por vía subcutánea y la dosis depende del principio activo y del riesgo de trombosis (Tabla 4). Se eliminan por vía renal pero las dosis profilácticas no necesitan monitorización ya que, aunque puede existir cierto aumento en la actividad anti-IXa, esto no se traduce en un aumento del riesgo hemorrágico. En cambio, en pacientes obesos es preferible emplear dosis ajustadas al peso que las dosis fijas recomendadas. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y el riesgo de osteopenia es menor que con la HNF.
- Fondaparinux: análogo sintético del pentasacárido de unión a la antitrombina que se encuentra en la heparina y en la HBPM. Se administra por vía subcutánea a una dosis de 2,5 mg al día. Comparado con la HBPM, tiene un incremento de la tasa de complicaciones hemorrágicas⁽⁹⁾ y su precio es más elevado. En nuestro país no tiene aprobación para la cirugía no ortopédica.
- Nuevos anticoagulantes orales (NACO): rivaroxabán, apixabán y dabigatrán autorizados en la profilaxis de la ETV en la cirugía de artroplastia de rodilla y caderas (Tabla 5). En España puede indicarse en todos los pacientes sin restricción, salvo que tengan insuficiencia renal crónica, hepatopatía severa o reciban otros antiagregantes o anticoagulantes.
- La utilización de anticoagulantes orales (ACO), warfarina o acenocumarol en la profilaxis antitrom-

TABLA 5. Dosificación de NACO en la profilaxis de la ETV.

| Fármaco | Dosis |
|-------------|--|
| Dabigatrán | 2 cápsulas de 110 mg/24 h Empezar con una cápsula 1-4 h después de la cirugía y continuar con las dos cápsulas/24 h |
| Rivaroxabán | 10 mg/24 h Empezar a las 6-10 h de la cirugía |
| Apixabán | 2,5 mg/12 h Empezar 12-24 h tras la cirugía |

bótica, sobre todo en cirugía ortopédica, está muy extendida en Estados Unidos pero en Europa, y concretamente en España, es excepcional. No se utilizan porque su inicio de acción es tardío, su respuesta varía dependiendo de múltiples factores y requiere controles frecuentes. Además, en ningún ensayo clínico aleatorizado se ha demostrado la superioridad de los ACO respecto a otros fármacos anticoagulantes. Todo lo anterior, junto con la falta de formación, de experiencia clínica y de guías sobre su utilización en España, hace que se desaconseje su empleo de forma sistemática⁽¹⁰⁾.

RECOMENDACIONES

En términos generales, seguiremos las siguientes actuaciones:

1. **Valorar el riesgo de trombosis.** Se establece un riesgo basal para cada paciente, pudiendo emplear modelos de predicción mediante escalas. Si nos encontramos ante un paciente con patología médica, la más aceptada internacionalmente, de fácil manejo y validada, es la escala de Padua que clasifica a los pacientes en dos grupos de riesgo: riesgo alto si tiene ≥ 4 puntos y riesgo bajo si tiene menos de 4 puntos (Tabla 6)⁽¹¹⁾. En el paciente sometido a cirugía general, además de ponderar los factores de riesgo del propio paciente, se tendrá en cuenta el tipo de intervención. En este sentido, se recomienda la aplicación del modelo de Caprini, utilizado por la 9ª Conferencia ACCP del 2012 de fácil manejo y validada externamente (Tabla 7)⁽¹²⁾. En este modelo el riesgo de ETV se clasifica como riesgo muy bajo (0-1 punto), bajo (2 puntos), moderado (3-4 puntos) o alto (≥ 5 puntos).

TABLA 6. Escala de predicción de riesgo de ETV de Padua.

| Factor de riesgo | Puntuación |
|--|------------|
| Cáncer activo | 3 |
| ETV previa (no superficiales) | 3 |
| Movilidad reducida (3 días) | 3 |
| Trombofilia conocida | 3 |
| Cirugía o traumatismo reciente (< 1 mes) | 2 |
| Edad ≥ 70 años | 1 |
| Insuficiencia cardiaca y/o respiratoria | 1 |
| Infarto agudo de miocardio o ictus isquémico | 1 |
| Infección aguda y/o enfermedad reumatológica | 1 |
| Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²) | 1 |
| Tratamiento hormonal | 1 |

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa; IMC: Índice de masa corporal.

En el paciente sometido a cirugía ortopédica mayor (COM: artroplastia total de cadera, artroplastia total de rodilla y la cirugía por fractura de cadera), la incidencia de ETV es tan elevada que la profilaxis en este tipo de cirugía está sistemáticamente establecida independientemente de los factores de riesgo asociados al paciente.

2. **Valorar el riesgo de hemorragia.** Este punto es de vital importancia para no perjudicar al paciente con la aplicación de la profilaxis farmacológica. A la hora de iniciar esta profilaxis tendremos en cuenta si estamos ante un paciente médico o quirúrgico. En el primer caso se recomienda aplicar la escala de riesgo hemorrágico del registro Improve⁽⁷⁾ (Tabla 8), que considera a un paciente de alto riesgo de sangrado si obtiene una puntuación igual o superior a 7.

En el caso del paciente sometido a cirugía general, algunos estudios han identificado varios factores de riesgo hemorrágico que se detallan en la tabla 9⁽¹³⁾.

Si el paciente se somete a cirugía ortopédica, no se ha establecido hasta el momento una escala manejable que nos apoye en la toma de decisiones por lo que cada una de las guías actuales hace sus recomendaciones pertinentes (Tabla 10)⁽¹⁴⁾.

TABLA 7. Modelo de evaluación de riesgo de Caprini.

| 1 Punto | 2 puntos | 3 puntos | 5 puntos |
|--|--------------------------------------|--|---|
| 41-60 años | 61-74 años | > 75 años | Ictus (< 1 mes) |
| Cirugía menor | Cirugía artroscópica | Historia de enfermedad tromboembólica venosa | Artroplastia programada de cadera o rodilla |
| IMC > 25 kg/m ² | Cirugía abierta mayor (> 45 minutos) | Factor V de Leiden | Fractura de piernas, caderas o pelvis |
| Tumefacción en los MMII | Cirugía laparoscópica (> 45 minutos) | Gen de la protrombina 20210A | Daño espinal agudo (< 1 mes) |
| Varices | Cáncer | Anticoagulante lúpico | |
| Embarazo o puerperio | Encamamiento (> 72 horas) | Anticuerpo anticardiolipina | |
| Historia de abortos espontáneos inexplicados o recurrentes | Escayola | Aumento de los niveles de homocisteína | |
| Anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva | Acceso venoso central | Trombopenia inducida por heparina | |
| Sepsis < 1 mes | | Otras trombofilias hereditarias o adquiridas | |
| Enfermedad pulmonar grave incluida neumonía (< 1 mes) | | | |
| Función pulmonar disminuida | | | |
| Infarto agudo de miocardio | | | |
| Insuficiencia cardíaca congestiva (< 1 mes) | | | |
| Enfermedad inflamatoria intestinal | | | |
| Inmovilización por enfermedad médica | | | |

IMC: Índice de Masa Corporal.

- Si el riesgo de trombosis es alto y el de hemorragia bajo, **instaurar profilaxis antitrombótica farmacológica**.
- Si el riesgo de trombosis es alto y el de hemorragia también, **instaurar profilaxis antitrombótica mecánica** hasta que el riesgo de sangrado desaparezca y sea posible la profilaxis farmacológica. Considerar ofrecer en estos casos la colocación de filtros de vena cava inferior temporales.

APLICACIÓN DE LAS MEDIDAS

Basándose en una extensa literatura médica al respecto, se han elaborado guías que establecen la actitud a tomar, con el grado de recomendaciones y calidad de la evidencia incluida, sobre el paciente médico y el paciente quirúrgico.

En la figura 1 se indican las recomendaciones sobre profilaxis de pacientes ingresados en el hospi-

tal por una enfermedad médica aguda. Si el paciente presenta una hemorragia o tiene un alto riesgo de padecerla, no se recomienda el uso de profilaxis farmacológica (Grado 1B). Una vez recibida la profilaxis farmacológica, se sugiere no extender la duración de esta más allá del periodo de inmovilización del paciente o de la estancia hospitalaria (Grado 2B)⁽¹²⁾.

Todos los pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos recibirán profilaxis con HBPM o HNF (Grado 2C) salvo que tengan alto riesgo de sangrado, recurriendo entonces a medidas mecánicas hasta que el riesgo de sangrado disminuya.

En los pacientes ambulatorios crónicamente inmovilizados en su domicilio o residencia, no se recomienda realizar trombopprofilaxis (Grado 2C).

En la figura 2 están reflejadas las recomendaciones sobre profilaxis de ETV en pacientes sometidos a cirugía no ortopédica⁽¹³⁾. La duración de la profilaxis debe

TABLA 8. Escala IMPROVE de evaluación de riesgo de sangrado.

| Factor de riesgo | Puntuación |
|---|------------|
| Úlcera gastroduodenal activa | 4,5 |
| Hemorragia en los 3 meses previos | 4 |
| Recuento plaquetario $\leq 50.000 \text{ mm}^3$ | 4 |
| Edad ≥ 85 años | 3,5 |
| Fallo hepático (INR $> 1,5$) | 2,5 |
| Fallo renal severo (Acr $< 30 \text{ ml/min}$) | 2,5 |
| Ingreso en UCI | 2,5 |
| Catéter venoso central | 2 |
| Enfermedad reumática | 2 |
| Cáncer activo | 2 |
| Edad 40-84 años | 1,5 |
| Varón | 1 |
| Fallo renal moderado (Acr 30-50 ml/min) | 1 |

INR: Ratio internacional normalizada; Acr: Aclaramiento de creatinina; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

extenderse durante 5-10 días o hasta que el paciente reanude su movilidad habitual.

La ETV es una complicación importante de la cirugía ortopédica mayor por lo que el traumatólogo se encuentra en la difícil situación de elegir un protocolo de profilaxis adecuado que equilibre el riesgo de trombosis con el riesgo de sangrado ante las numerosas alternativas de profilaxis que se les ofrece. Las evidencias disponibles que se pueden consultar en guías de prácticas clínicas y recomendaciones no siempre ofrecen actuaciones similares por lo que el cirujano puede verse confuso en la orientación de sus decisiones (Tabla 11)⁽¹⁴⁾. La guía ACCP, por su claridad y rigor científico, es la que consideramos en este capítulo⁽¹⁵⁾.

En los pacientes sometidos a COM, se recomienda el uso de uno de los siguientes tratamientos para la profilaxis antitrombótica durante un mínimo de 10 a 14 días: HBPM, fondaparinux, heparina no fraccionada (HNF), ácido acetilsalicílico (todo Grado 1B), o un dispositivo de compresión neumática intermitente (CNI) (Grado 1C). No incluimos la dosis ajustada de AVK según la propuesta de la SEPAR ya explicada en apartados anteriores. Si presentaran alto riesgo de sangrado, se sugiere el uso de CNI (Grado 2C) que se podrá combinar con MCG o no profilaxis, preferiblemente a un tratamiento farmacológico.

TABLA 9. Factores que aumentan el riesgo de hemorragia en pacientes quirúrgicos.

| Factores de riesgo general |
|---|
| Sangrado activo |
| Antecedentes de sangrado grave |
| Trastornos de la coagulación conocidos, no tratados |
| Insuficiencia hepática o renal graves |
| Trombopenia |
| Ictus agudo |
| Hipertensión arterial no controlada |
| Punción lumbar, anestesia espinal o epidural en las primeras 12 h tras la administración de HBPM o si se administra la HBPM en las primeras 6 h tras la técnica |
| Uso concomitante de anticoagulantes, antiplaquetarios o trombolíticos |
| Factores dependientes del procedimiento/intervención |
| Cirugía abdominal Varón, hemoglobina $< 13 \text{ g/dl}$, cáncer y cirugía complicada definido por dos o más procedimientos, disección difícil o más de una anastomosis |
| Pancreatoduodenectomía Sepsis, fuga pancreática o sangrado centinela |
| Resección hepática Número de segmentos, resección extrahepática concomitante, hepatocarcinoma, anemia y plaquetopenia |
| Cirugía cardíaca <ul style="list-style-type: none"> • Uso de AAS • Uso de clopidogrel en los 3 días previos a la cirugía • IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$, cirugía urgente, colocación de 5 o más <i>bypass</i> • Edad avanzada, insuficiencia renal, cirugía distinta a la revascularización, mayor duración de la circulación extracorpórea |
| Cirugía torácica: Neumonectomía o resección extendida |
| Procedimientos en los que las complicaciones hemorrágicas pueden tener consecuencias graves: <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía ocular • Craneotomía • Cirugía espinal • Trauma espinal • Procedimientos reconstructivos con colgajo libre |

IMC: Índice de masa corporal; AAS: Ácido acetilsalicílico.

En los pacientes sometidos a artroscopia de rodilla sin antecedentes de ETEV, se recomienda no realizar profilaxis farmacológica de rutina (Grado 2B). Si presenta factores de riesgo, utilizar preferiblemente

TABLA 10. Factores de riesgo para sangrado tras cirugía ortopédica.

| Guía AAOS | Guía NICE | Guía ACCP |
|---|--|--|
| Trastornos congénitos que causan sangrado | Trastornos congénitos que causan sangrado | Cirugía de revisión |
| Enfermedad hepática activa | Trastornos adquiridos que causan sangrado | Fallo renal grave |
| Uso de antiagregantes plaquetarios | Uso de anticoagulación que aumenta el riesgo de sangrado | Uso de antiagregantes plaquetarios |
| | Procedimiento intervencionista espinal realizado en las últimas 4 h o esperando para las próximas 12 h | Historia de sangrado intraquirúrgico difícil de controlar |
| | Trombocitopenia (< 75.000/ml) | Sangrado previo mayor |
| | Accidente cerebrovascular agudo | Diseccción quirúrgica extrema |
| | Hipertensión sistólica descontrolada (> 230/120 mmHg) | Sangrado intraquirúrgico en el propio procedimiento difícil de controlar |
| | Sangrado activo | |

AAOS: American Academy of Orthopaedic Surgeons; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; ACCP: American College of Chest Physicians.

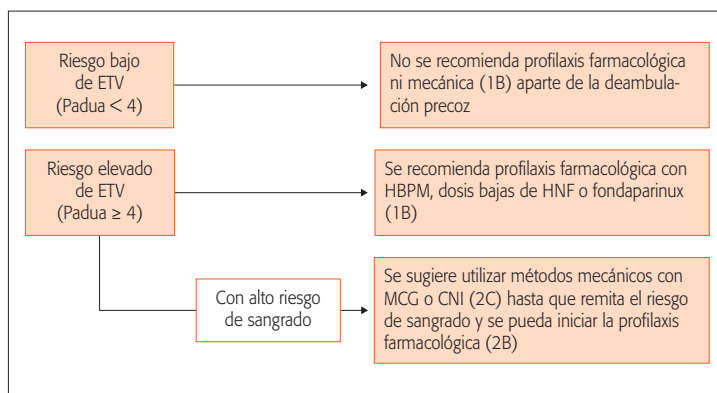


Figura 1. Recomendaciones para la profilaxis de ETV de pacientes ingresados por una enfermedad médica aguda.

HBPM durante un periodo no inferior a 7 días que se prolongará si las condiciones traumatológicas se mantienen (recomendación D, escala SIGN, usada en las Guías NICE).

En la cirugía artroscópica de reconstrucción de ligamentos cruzados u otros procedimientos de mayor complejidad, se mantendrá la profilaxis hasta 3 semanas, considerando el riesgo personal y valorando el riesgo hemorrágico (recomendación D, escala SIGN, usada en las Guías NICE).

Para el resto de la cirugía ortopédica, consultar un resumen de recomendaciones en la tabla 12⁽¹⁶⁾.

Debido al aumento de la incidencia de la ETV en los pacientes con cáncer que puede ser hasta 5

veces más frecuente en comparación con la población general, me gustaría hacer una mención especial sobre la profilaxis en este grupo, remitiendo al lector al II Consenso SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) sobre ETV en pacientes con cáncer para obtener información más extensa y concisa⁽¹⁷⁾. A modo de resumen destacan las siguientes premisas:

- Se recomienda la tromboprofilaxis con HBPM en los pacientes oncológicos ingresados por una complicación médica, en ausencia de contraindicación.
- No se recomienda la tromboprofilaxis sistemática en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario. Si bien en aquellos con factores de alto riesgo trom-

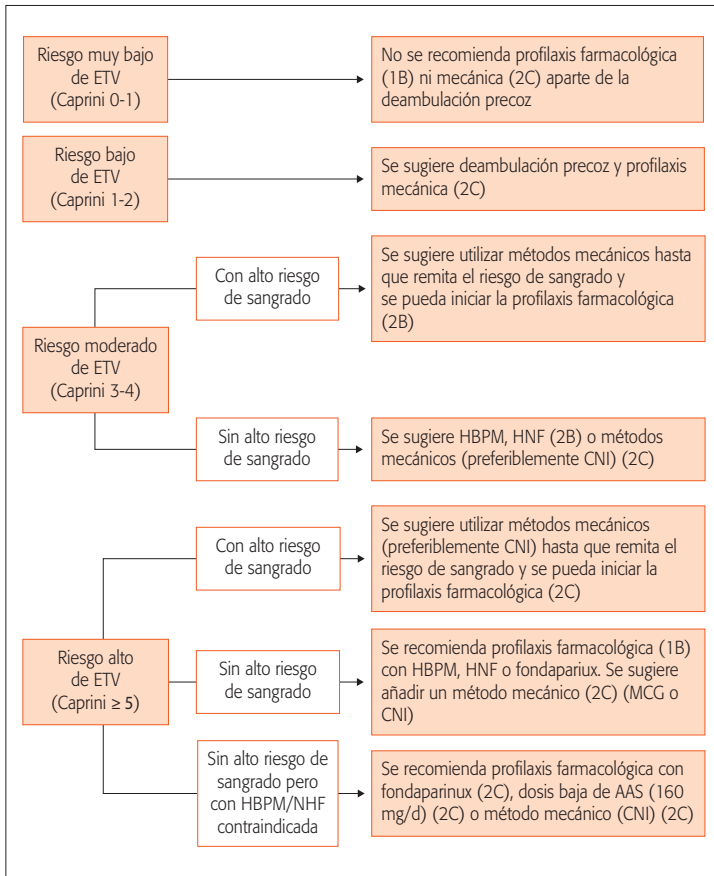


Figura 2. Recomendaciones para la profilaxis de ETV de pacientes sometidos a cirugía general, gastrointestinal, cirugía bariátrica, urológica, ginecológica, vascular y cirugía plástica y reconstructora.

bótico y bajo riesgo de sangrado se recomienda la tromboprofilaxis con HBPM.

- No se recomienda la tromboprofilaxis farmacológica de los pacientes portadores de un catéter venoso central.
- Se recomienda la tromboprofilaxis con HBPM, AAS o AVK en los pacientes con mieloma múltiple que reciben tratamiento con talidomida o lenalidomida en combinación con dexametasona o quimioterapia. Se sugiere la profilaxis con AAS para los pacientes sin factores de riesgo, y con HBPM para los que tengan factores de riesgo o reciban combinaciones de tratamiento de alto riesgo.
- Se recomienda la tromboprofilaxis farmacológica en los pacientes oncológicos sometidos a intervención quirúrgica mayor en ausencia de contraindicación. La tromboprofilaxis debe comenzar en el preoperatorio y su duración recomendada es de al menos 7

a 10 días, pero debe extenderse hasta 4 semanas en los pacientes con factores de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist JG, Brecht JG, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of events and associated.
2. Grupo Multidisciplinar para el estudio de la enfermedad tromboembólica venosa en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España 2006. FEMI. Madrid: SEMI y S&H; 2006.
3. Monreal M, Suárez C, González-Fajardo JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al; and The RIETE investigators. Management and outcome of patients with acute venous thromboembolism: a prospective register including over 6.000 consecutive patients. *Vasomed*. 2004; 16: 10-6.
4. Montes J, et al. Tratamiento domiciliario de la trombosis venosa profunda. Comparación de costes con la hospitalización convencional. *An Med Interna*. 2005; 22: 369-72.

| TABLA 11. Resumen de las recomendaciones de las tres guías. | | | |
|---|--|--|--|
| | Guía AAOS | Guía NICE | Guía ACCP |
| Movilizar precozmente al paciente | Se recomienda (consenso) | Se recomienda | La deambulacion en las primeras 48 horas tras cirugía se considera un factor de riesgo de ETV |
| Profilaxis mecánica o farmacológica | Se recomienda usar cualquiera de las 2 o ambas (moderado) | Se recomienda usar ambas | Se recomienda usar cualquiera: <ul style="list-style-type: none"> • Mecánica (1C) • Farmacológica (1B) • Ambas (2C) |
| Tipo de profilaxis mecánica | No se recomienda cuál es adecuada (no concluyente) | MCG, dispositivos de compresión plantar, CNI | CNI (1C) |
| Tipo de profilaxis farmacológica | No se recomienda cuál es mejor (no concluyente) | HBPM, fondaparinux, ribaroxaban, dabigatran | HBPM mejor que fondaparinux, apixaban, rivaroxaban o dabigatran (2B) HBPM mejor que ácido acetilsalicílico o AVK (2C) |
| Comienzo de la profilaxis farmacológica | Discutirlo con el paciente (no concluyente) | Iniciar después de la cirugía | Iniciar o 12 h antes o 12 h después (1B) |
| Duración de la profilaxis farmacológica | Discutirlo con el paciente (consenso) | 28-35 días en ATC 10-14 días en ATR | 10 a 14 días (1B) y se sugiere extenderla hasta los 35 días (2B) |
| Profilaxis en pacientes con alto riesgo de sangrado | Suspender los AP (moderado) Solo tromboprofilaxis mecánica (consenso) | Suspender anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva 4 semanas antes Consultar la suspensión de AP No usar profilaxis farmacológica salvo que el riesgo de ETV sea mayor que el riesgo de sangrado | Usar medidas mecánicas o no usar ninguna medida (2C) |
| Tipo de anestesia | Se recomienda anestesia neuroaxial (moderado) | Se recomienda anestesia regional | |
| Filtro de vena cava | No se recomienda (no concluyente) | Solo en pacientes con riesgo muy alto de ETV e imposibilidad de realizar profilaxis mecánica y farmacológica | Desaconsejado en cualquier paciente |

Entre paréntesis se expresan los grados de fuerza de cada recomendación (la guía NICE no establece grados de recomendación).
 ETV: Enfermedad tromboembólica venosa; MCG: Medias de compresión gradual; CNI: Compresión neumática intermitente;
 HBPM: Heparinas de bajo peso molecular; AVK: Antivitaminas K; AP: Antiagregantes plaquetarios; ATC: Artroplastia total de cadera;
 ATR: Artroplastia total de rodilla.

- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371: 387-94.
- Nicolaidis AN, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol*. 2013; 32: 169-77.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141(Suppl): e195S-226S.
- Comerota AJ, Katz ML, White JV. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for Deep vein thrombosis fail? *Am J Surg*; 1992: 164: 265-8.
- Lowe GDO, Sandercock PAG, Rosendaal FR. Prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery: is fondaparinux an advance? *Lancet*. 2003; 362: 504-5.

TABLA 12. Resumen de las recomendaciones sobre tromboprofilaxis de la ETV en diversas cirugías ortopédicas y traumatológicas.

| Tipo de patología | Recomendación de profilaxis (Evidencia) | Mínimo (Evidencia) | Máximo (Evidencia) | Método (Evidencia) |
|---|--|----------------------------|---|--|
| Cirugía del miembro superior | Según factores de riesgo | | 5-7 días (prótesis en ancianos) | HBPM (D)* |
| Cirugía de columna | Según factores de riesgo | | Lesión medular > 3 meses Cirugía programada 4-6 semanas | HBPM o HNF (si insuficiencia renal) (D)* |
| Politraumatizado | Según diagnóstico y/o factores de riesgo | Durante la hospitalización | Hasta bipedestación y/o inicio de carga Con lesión medular, HBPM > 3 meses | HBPM (D)* |
| Traumatología de miembros inferiores por debajo de la rodilla | Sin factores de riesgo: NO (2C) | | | |
| | Con factores de riesgo: S ⁽¹⁰⁾ | 7 días | Hasta retirar inmovilización y/o inicio de carga | HBPM (D)* |
| Cirugía ortopédica de miembros inferiores | Según factores de riesgo | 7 días | Hasta inicio de carga | HBPM (D)* |

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

*Recomendación según escala SIGN (Scottish Intercollegiate Guide-lines Network) usada en las Guías NICE.

- Otero Candelera R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 160-9.
- Barba S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010; 8: 2450-7.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(Suppl): e195S-226S.
- Gould MK, García DA, Wren SM, Karanickolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines. Chest. 2012; 141(Suppl): e227S-77S.
- Ruiz-Iban MA, Díaz-Heredia J, Elías-Martín ME, Martos-Rodríguez LA, Cebreiro-Martínez del Val I, Pascual-Martín-Gamero FJ. Las nuevas guías de profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en artroplastia de cadera y rodilla electivas. ¿Nos acercamos o nos alejamos del consenso? Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2012; 56: 328-37.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(Suppl): e278S-325S.
- Canillas del Rey F, Archilla Estevan J, Aicart Bort MD. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica y traumatológica y otras lesiones menores. En: Capítulo Español de Flebología y Linfología. Editores Médicos, S.A. Documento de Consenso CEFyL –SEMERGEN. Recomendaciones sobre Profilaxis, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en Atención Primaria. 1^ª Ed. 2014. p. 47-58.
- Esmon Publicidad ediciones. II Consenso SEOM sobre la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer. 2013.

Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico y tratamiento

R. Otero Candelera, L. Jara Palomares

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una entidad que comprende las trombosis venosas profundas de miembros inferiores y superiores (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), su complicación potencialmente mortal. TVP y EP son consideradas parte de una misma enfermedad con manifestaciones clínicas diversas. La incidencia de la ETV se sitúa en torno a 1 por cada 1.000 personas y año, que aumenta con la edad, llegando a 1 por cada 100 personas y año a los 85 años. A los 6 meses recurren aproximadamente el 7% de los casos, más en pacientes con cáncer. La mortalidad a los 30 días es del 12%, generalmente asociada a neoplasias, edad avanzada o comorbilidad cardiovascular⁽¹⁾. La incidencia de TVP varía según estudios entre 48-230/100.000 habitantes/año, cifras que recogen diferentes tipos de población y distintos métodos de diagnóstico. La TVP suele iniciarse en venas de la pantorrilla, pero también puede desarrollarse en válvulas y confluente venoso de vena poplítea, femoral o ilíaca. Puede afectar a uno o varios segmentos venosos. El EP se considera responsable del 3,5% anual de la mortalidad de la población y del 10-25% de la mortalidad en pacientes hospitalarios. A pesar de la profilaxis de la ETV, se cifra la mortalidad global por EP en unos 20.000 pacientes/año.

El abordaje del diagnóstico variará dependiendo de la expresión clínica de la ETV, miembros inferiores o repercusión pulmonar, sin embargo las bases terapéuticas serán las mismas. En los últimos años existe

la tendencia a abordar la modalidad del tratamiento del EP según su estadificación pronóstica.

En este capítulo desarrollaremos las claves diagnósticas y el tratamiento de las TVP de miembros inferiores y del EP.

DIAGNÓSTICO DE LAS TROMBOSIS VENOSAS PROFUNDAS (TVP)

Sospecha clínica

Los síntomas y signos que hacen pensar en una TVP son muy inespecíficos; el dolor, tumefacción, edema con fóvea, enrojecimiento, impotencia funcional son datos que podemos encontrar en otras entidades sin relación con la patología trombotica venosa: rotura de quiste poplítea, celulitis, insuficiencia venosa crónica, artrosis, etc.

La importancia de la estratificación y ponderación de la sospecha clínica viene de esa inespecificidad clínica que lleva al uso abusivo de los recursos diagnósticos. En este sentido la escala de estratificación de la sospecha clínica de las TVP más usada y validada en diferentes trabajos ha sido la de Wells⁽²⁾ (Tabla 1). La estratificación de la sospecha clínica podría evitar o disminuir el número de exploraciones necesarias para excluir las TVP.

Técnicas ecográficas

Entre las técnicas por ultrasonidos para la exploración venosa de los miembros inferiores existen: la

TABLA 1. Modelo de predicción clínica de TVP (Wells).

| Variable | Puntos |
|--|--------|
| Edema con fovea | 1 |
| Inflamación desde la raíz del miembro | 1 |
| Dolor | 1 |
| Inflamación de la pantorrilla > 3 cm que el miembro asintomático (medido a 10 cm bajo la tuberosidad tibial) | 1 |
| Circulación colateral venosa superficial (no varicosa) | 1 |
| Inmovilización > 3 días o cirugía en las 12 semanas previas | 1 |
| Parálisis, parestias o inmovilización reciente de miembros inferiores | 1 |
| Antecedente de TVP previa | 1 |
| Neoplasia (en tratamiento, tratada en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos) | 1 |
| Diagnóstico alternativo más probable que la TVP | -2 |
| Baja probabilidad: suma de menos de 1 punto | |
| Moderada probabilidad: suma entre 1-2 puntos (inclusive) | |
| Alta probabilidad: suma de más de 2 puntos | |
| Improbable: < 2 | |
| Probable: ≥ 2 | |

Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997; 350: 1795-8.

ecografía venosa compresiva; la ecografía duplex, que es la incorporación a la ecografía en modo B del examen Doppler del flujo venoso y el eco-Doppler color, que incorporan la imagen en color según la dirección del flujo sanguíneo. No se ha demostrado que las técnicas ecográficas que incorporan función Doppler o Doppler-color sean superiores a la ecografía compresiva para el diagnóstico de las TVP.

El principal criterio diagnóstico de trombosis es la falta de compresibilidad venosa ejercida la presión con una sola mano a través del transductor. Otros hallazgos ecográficos no son diagnósticos de trombosis en ausencia de incompresibilidad venosa, como por ejemplo hiperecogenicidad intraluminal, distensión venosa, ausencia completa de flujo mediante examen Doppler o Doppler-color, pérdida de respuesta en el flujo venoso a la maniobra de Valsalva.

Las limitaciones a la exploración de los miembros inferiores por ecografía pueden ser debidas a obesidad, edema, dolor extremo a la presión, férulas o diferentes mecanismos de inmovilización. Posibles falsos positivos en esta técnica pueden ser debidos a compresiones extrínsecas de una vena por una masa pélvica u otra patología perivasculosa. Los falsos negativos pueden ser debidos a trombosis de las venas más distales, en la pantorrilla, o trombosis en venas duplicadas y también en trombosis asintomáticas. Tampoco es una técnica rentable para valorar las trombosis de venas intrabdominales como la cava o las ílicas. Especialmente difícil puede ser la interpretación de una ecografía en un paciente con antecedente de TVP y con nueva sospecha de TVP, ya que en muchos casos persisten trombosis residuales.

En TVP proximales agudas y sintomáticas la sensibilidad de la ecografía venosa compresiva de miembros inferiores es de un 96% y la especificidad de un 98%, valor predictivo positivo de 92-100% y valor predictivo negativo 75-100%. Estos valores están referidos a trabajos de alta calidad. En TVP asintomáticas la sensibilidad baja a un 62%, especificidad del 97% y valor predictivo positivo del 66%, valores referidos a trabajos de alta calidad. Para estudios de calidad media, la sensibilidad fue del 95%, especificidad del 100% y valor predictivo positivo del 100%.

La mayor precisión en los ecógrafos de última generación han posibilitado usarlos como único test o también llamado ecografía completa, para el diagnóstico de TVP distales con buenos resultados⁽³⁾. Cuando las venas han podido visualizarse adecuadamente, la sensibilidad y especificidad mejoran hasta un rango del 88-100% para la sensibilidad y de un 83-100% para la especificidad.

En TVP recurrentes la valoración por ecografía es más compleja. Los síntomas sospechosos de una recurrencia bien podrán ser debidos a un síndrome posttrombótico. El diagnóstico más seguro de recurrencia es cuando se tiene previamente una evaluación ecográfica normalizada posterior al primer episodio de trombosis. Sin embargo, la realización rutinaria de ecografías a los 3 y 6 meses tras la anticoagulación no es una práctica habitual. Es difícil distinguir el trombo agudo del crónico, sin embargo parece existir una correlación en cuanto a la distensión de la vena en el episodio agudo y en la etapa de cronicidad. En el episodio agudo las venas afectadas son más anchas

que las normales, sin embargo en la etapa crónica la vena con trombosis residual tiende a ser más pequeña. En estas situaciones quizás otros marcadores biológicos como el dímero D podría ser de ayuda, aunque en teoría tendría las mismas limitaciones que para el diagnóstico de un primer episodio de TVP: su falta de especificidad y el bajo valor predictivo positivo⁽⁴⁾.

Flebografía

Es la técnica de referencia diagnóstica de las TVP, permite la visualización directa del trombo. Su carácter invasivo, el uso de contrastes yodados y el desarrollo de otras técnicas han hecho que su empleo haya caído en descenso. Teóricamente utilizada en los casos en que la exploración por ecografía no es concluyente o es negativa a pesar de una alta sospecha clínica.

Otras técnicas

La tomografía computarizada (CT) permite la visualización del sector infrapoplíteo, proximal, cava y venas pélvicas. Su empleo se reserva para casos seleccionados de alta sospecha clínica y cuando otras exploraciones no invasivas han resultado negativas. La ventaja adicional del CT frente a la flebografía es que permite el diagnóstico alternativo de otras patologías. Menos frecuente, aunque potencialmente útil, es el empleo de la resonancia nuclear magnética (RNM) para el diagnóstico de las TVP.

Papel del dímero D (DD)

El dímero D es un producto de la degradación de fibrina que puede encontrarse elevado en los pacientes con enfermedad tromboembólica, pero también en contextos protrombóticos o inflamatorios. Su elevación se asocia a otras situaciones clínicas como edad avanzada, infección, cáncer, embarazo o ingreso hospitalario. Por tanto, debido a su escasa especificidad, la utilidad de esta prueba está en su alta sensibilidad y en su valor predictivo negativo. Las técnicas empleadas para su determinación han sido diversas. Existen métodos de alta, moderada y baja sensibilidad; entre los de alta sensibilidad el patrón oro lo constituye el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), aunque también en este grupo de alta sensibilidad están el ensayo de fluorescencia ligado a enzimas (ELFA) y el látex por inmunoturbidimetría. La determinación del DD en los algoritmos diagnósticos (< 500 ng/ml por ELISA) junto a una sospecha clínica moderada o baja

es una buena herramienta para evitar pruebas diagnósticas objetivas que descarten el diagnóstico, reduciendo así el tiempo empleado y los costes sanitarios^(5,6).

Algoritmos diagnósticos para el diagnóstico de las TVP

Los algoritmos diagnósticos de las TVP recomendados están representados en la figura 1⁽⁷⁾. En la misma figura se indican los niveles de recomendación para cada paso del algoritmo. En ellos se combinan, partiendo de la estratificación de la sospecha clínica, los diferentes métodos diagnósticos comentados. El término de ecografía proximal se refiere a la practicada hasta las venas poplíteas, incluyéndolas, pero no explorando el territorio venoso de la pantorrilla. Por el contrario, la ecografía completa incluye todo el territorio venoso, proximal y distal. Las ecografías seriadas consiste en la repetición de la misma en 7-10 días, esta estrategia ha sido estudiada en trabajos amplios y por tanto clásicamente se incorporan al proceso diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DEL EMBOLISMO PULMONAR (EP)

Sospecha clínica

La mayoría de las embolias pulmonares se pueden presentar como disnea inexplicada, dolor pleurítico y esputos hemoptoicos o como síncope e inestabilidad hemodinámica. La variabilidad del EP es tan inespecífica que se requieren técnicas de valoración clínica para acercarnos al problema de la forma más objetiva y científica posible. En la tabla 2 se resumen los signos y síntomas que podrían estar presentes en el EP.

La evaluación estandarizada, mediante reglas de predicción de la probabilidad clínica, clasifica a los pacientes en categorías con prevalencia de TEP distinta (aproximadamente el 10% para probabilidad baja, el 25% para probabilidad intermedia y > 60% para probabilidad alta) y facilita la interpretación de las demás pruebas diagnósticas. La escala de Wells y la escala de Ginebra (Tablas 3 y 4) han sido las más ampliamente validadas^(8,9).

Exploraciones complementarias básicas

- **Gasometría arterial:** la hipoxemia arterial es una alteración frecuente en el TEP. Suele asociarse además con hipocapnia, alcalosis respiratoria y un aumento de la diferencia alvéolo-arterial de

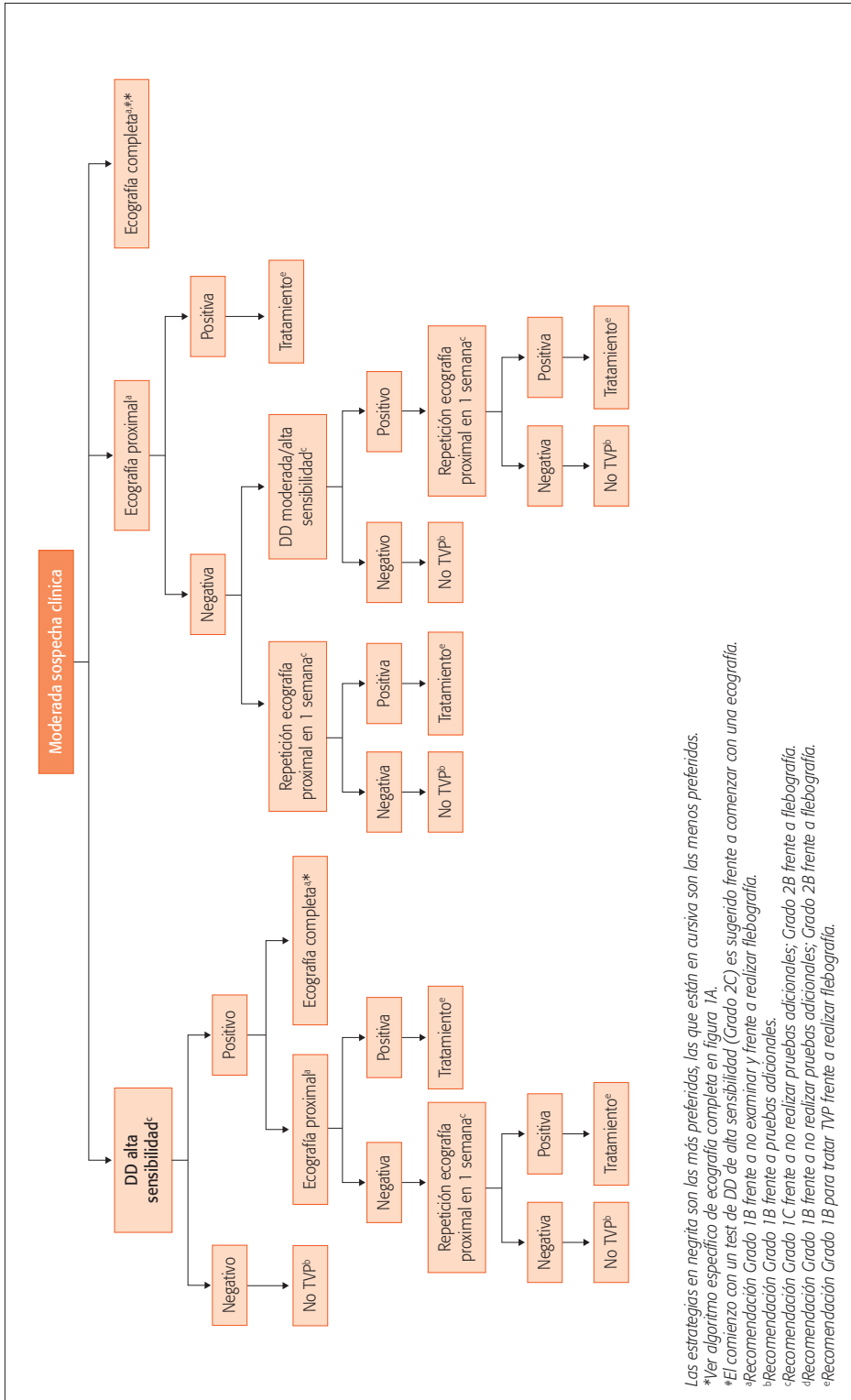


Figura 1B. Algoritmo diagnóstico de la TVP: Recomendaciones ante la sospecha de un primer episodio de TVP en pacientes con moderada probabilidad clínica. (Modificada de Chest. 2012; 141 (Suppl).

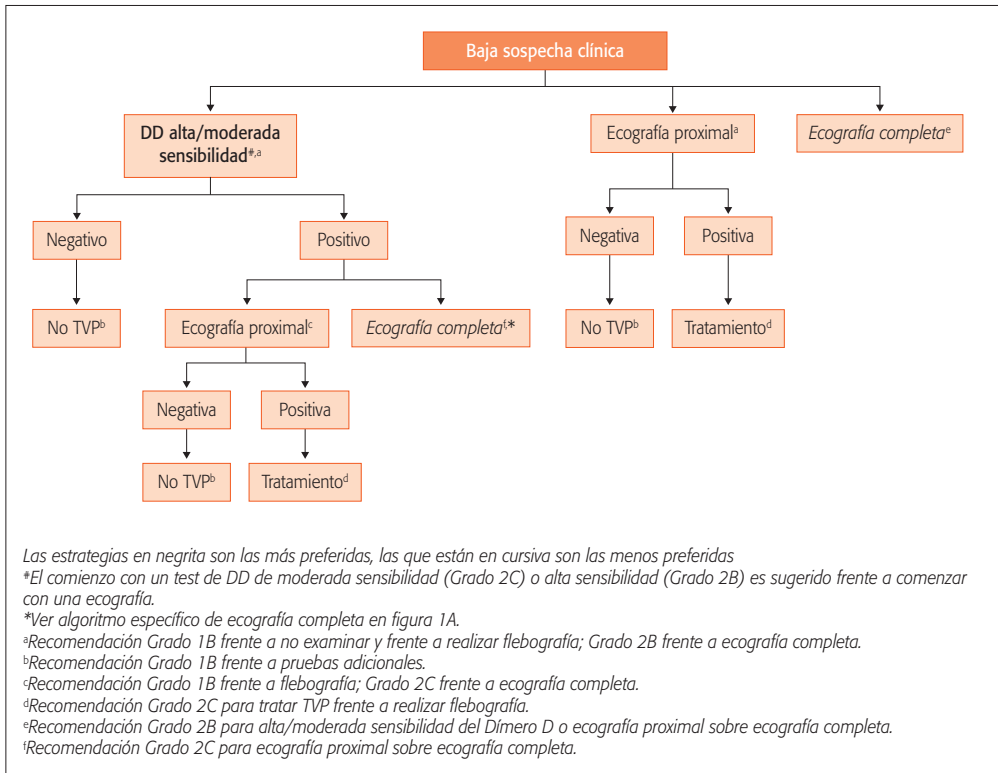


Figura 1C. Algoritmo diagnóstico de la TVP: Recomendaciones ante la sospecha de un primer episodio de TVP en pacientes con baja probabilidad clínica. (Modificada de Chest. 2012; 141(Suppl).

oxígeno. Sin embargo, una PO₂ normal no descarta el diagnóstico.

- **Electrocardiograma:** las alteraciones del ECG son frecuentes en los pacientes con TEP. La mayoría de ellas revelan: alteraciones inespecíficas del segmento ST o la onda T (inversión de la onda T en las derivaciones DIII, aVF y de V1 a V4), arritmias supraventriculares, onda P pulmonale, hipertrofia del ventrículo derecho, desviación del eje cardiaco hacia la derecha o bloqueo completo o incompleto de rama derecha. La mayoría de ellos revelan sobrecarga ventricular derecha. El patrón característico de onda S en DI, con onda Q y negatividad de la onda T en DIII (S1Q3T3, signo de McGuinn-White) aparece solo en 15 al 26% de los casos. Con una sospecha clínica apropiada, las alteraciones del ECG sustentan firmemente el diagnóstico de TEP. La temprana reversibilidad de estas anomalías se asocia con una respuesta satisfactoria al tratamiento y un pronóstico favorable.

| TABLA 2. Síntomas en los EP. | | |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Síntoma | Frecuencia mínima (%) | Frecuencia máxima (%) |
| Disnea | 71 | 91 |
| Dolor pleurítico | 47 | 76 |
| Taquicardia | 33 | 55 |
| Fiebre | 27 | 43 |
| Hemoptisis | 14 | 30 |
| Tos | 7 | 53 |
| Shock | 13 | 12 |

- **Radiografía de tórax:** aun cuando el diagnóstico se sospeche por las manifestaciones clínicas y se confirme mediante angiografía, la radiografía de tórax no presenta ninguna particularidad en aproximadamente del 10 al 15% de los casos. Las alteraciones relacionadas con episodios trom-

TABLA 3. Modelo de valoración de la sospecha clínica del EP (Wells).

| Variabes | Puntos |
|---|--------|
| Síntomas y signos de TVP | 3 |
| Primera posibilidad diagnóstica de TEP | 3 |
| Taquicardia >100 /min. | 1,5 |
| Inmovilización de al menos 3 días o cirugía en las 4 semanas previas | 1,5 |
| Antecedentes de TEP o TVP | 1,5 |
| Hemoptisis | 1 |
| Neoplasia (en tratamiento, tratada en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos) | 1 |
| Baja probabilidad: suma de menos de 2 puntos | |
| Moderada probabilidad: suma entre 2-6 puntos (inclusive) | |
| Alta probabilidad: suma de más de 6 puntos | |
| Improbable: ≤ 4 | |
| Probable: > 4 | |

Wells PS, Anderson DR, Rodger M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRed D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 416-420.

TABLA 4. Modelo de valoración de la sospecha clínica del EP (GINEBRA modificada).

| Variabes | Puntos |
|---|--------|
| Edad > 65 años | 1 |
| Antecedentes de TVP o TEP | 3 |
| Cirugía con anestesia general o fractura ≤ un mes | 2 |
| Cáncer activo sólido o hematológico o curado ≤ un año | 2 |
| Dolor unilateral en EEII | 3 |
| Hemoptisis | 2 |
| Frecuencia cardíaca 75-94/min | 3 |
| Frecuencia cardíaca ≥ 95/min | 5 |
| Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral | 4 |
| Baja probabilidad: suma entre 0-3 puntos | |
| Moderada probabilidad: suma entre 4-10 puntos | |
| Alta probabilidad: ≥ 11 puntos | |
| Improbable: 0-5 | |
| Probable: > 6 | |

Le Gal G, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 165-71.

boembólicos son: oligohemia periférica, alteraciones de las arterias pulmonares como el aumento de tamaño de una arteria pulmonar principal o el brusco estrechamiento del vaso sanguíneo obstruido en dirección distal, sobre elevación del hemidiafragma, consolidación del parénquima y pérdida del volumen, atelectasias subsegmentarias y derrame pleural. La mayor utilidad de esta técnica consiste en la posibilidad de descartar otras enfermedades capaces de simular esta enfermedad y establecer una correlación con los resultados obtenidos con la gammagrafía pulmonar.

- El papel del **dímero D** en el diagnóstico del TEP es similar que en las TVP. Se recomienda conocer la sensibilidad del DD que se utilice en cada medio. Un dímero D de alta sensibilidad negativo excluye la TEP en pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia. Igualmente, un dímero D de sensibilidad moderada o baja negativo excluye el TEP en pacientes con probabilidad clínica baja (o TEP improbable). No se debería realizar determinación de dímero D en pacientes con probabilidad clínica alta para TEP.

Gammagrafía pulmonar

Ha sido la técnica de elección como primer procedimiento de *screening* durante más de 20 años. Es un método seguro y no invasivo para la evaluación de la ventilación y perfusión regionales. Los radiofármacos de elección para la gammagrafía de perfusión son: microesferas o macroagregados de albúmina humana marcadas con Tc-99m (10-150 µm). Para evaluar la perfusión pulmonar es necesario obtener como mínimo seis imágenes pulmonares que incluyan las proyecciones anterior, posterior, laterales derecha e izquierda y oblicuas posteriores derecha e izquierda. El 90% del trazador es atrapado en los capilares pulmonares, siendo la distribución dependiente del flujo sanguíneo. Tras la inyección conseguimos el bloqueo del 0,1% de las arteriolas pulmonares precapilares que se resolverá de forma espontánea en las horas siguientes, sin llegar a suponer ningún riesgo apreciable para el paciente, ya que existe un amplio margen de seguridad. No existen contraindicaciones absolutas para esta prueba, siendo la hipertensión pulmonar severa una contraindicación relativa, que tendrá que ser valorada de forma individual en cada caso.

Es una técnica sensible pero no lo suficientemente específica, ya que todas las enfermedades del parénquima pulmonar y algunas de las que afectan a la vía aérea, van a provocar una disminución del flujo sanguíneo arterial en la zona afectada. Este es el motivo por el que se recomienda, en determinados casos, la práctica conjunta de gammagrafías de ventilación-perfusión (V/Q), ya que en las enfermedades del parénquima pulmonar van a existir defectos combinados de la ventilación y la perfusión en la misma zona, mientras que en la enfermedad tromboembólica hay conservación de la ventilación junto a anomalías de la perfusión.

Para la gammagrafía de ventilación se pueden usar gases radiactivos como el xenón 133 o aerosoles como el de ^{99m}Tc -DTPA. Su realización debe ser anterior a la gammagrafía de perfusión. El diagnóstico se basa en la presencia de una discordancia entre la ventilación y la perfusión: presencia de ventilación en ausencia de perfusión en un área distal al émbolo obstructivo. Los hallazgos se clasifican en términos de probabilidad en varios grupos desde el punto de vista gammagráfico de sufrir un TEP: alta, intermedia, baja probabilidad y un cuarto grupo cuya gammagrafía es normal (de éstos, menos de un 4% tendrán angiografía positiva). Los patrones de probabilidad de la gammagrafía se combinaron con la probabilidad clínica para asegurar los valores predictivos y únicamente resultó válida para el diagnóstico la gammagrafía de alta probabilidad en pacientes con probabilidad clínica alta. La gammagrafía, hoy en día, fundamentalmente se utiliza en hospitales que no disponen de angioTC y como alternativa en pacientes con antecedentes de reacciones adversas al contraste o con insuficiencia renal. En caso de embarazo se prefiere la realización de una gammagrafía de perfusión con respecto al angioTC de tórax debido a algunas observaciones sobre el incremento en la incidencia de cáncer de mama en pacientes expuestas.

AngioTC

La angiografía por tomografía computarizada helicoidal (angioTC) con contraste ha sido desarrollada para el diagnóstico del EP desde el inicio de la década de los años 90. Ha ido desplazando a la gammagrafía pulmonar y estableciéndose como la técnica de elección. En estudios prospectivos la sensibilidad y especificidad para vasos segmentarios o más centrales ha sido de alrededor del 90%, disminuyendo en vasos

subsegmentarios, lo que únicamente tendrá trascendencia en TEP limitados a estos vasos, sin oclusiones más centrales. No se conoce la frecuencia real de esta situación, pero en los estudios publicados varía desde 6 a 22%. El avance tecnológico en las nuevas generaciones de TC multidetector ha supuesto una mayor rentabilidad diagnóstica en territorios subsegmentarios más distales. En pacientes con angioTC negativa, no anticoagulados, se han observado durante el seguimiento recidivas inferiores al 2%, similares a las de la gammagrafía normal o a la arteriografía negativa. La angioTC ha resultado tener una concordancia interobservador sustancialmente superior, mayor especificidad, y la ventaja adicional de poder facilitar un diagnóstico alternativo en muchos casos⁽¹⁰⁾.

Resonancia nuclear magnética (RNM)

La resonancia nuclear magnética es otro método por el cual se puede diagnosticar una embolia pulmonar. Un punto de vista atractivo en estas técnicas es la posibilidad de realización en una exploración conjunta la angiografía pulmonar y la flebografía de miembros inferiores, eliminando la necesidad de exploraciones adicionales.

La técnica de RNM utilizando el gadolinio ha sido la más evaluada en el diagnóstico del TEP⁽¹¹⁾. En el estudio PLOPED III⁽¹²⁾ su sensibilidad fue del 78% y su especificidad del 99%. Al ampliar el estudio con fleborresonancia la sensibilidad aumentó al 92% con una especificidad del 96%. La exploración fue técnicamente inadecuada en el 25% de los pacientes, lo que constituye su mayor limitación. Podría reservarse para pacientes con alergia al contraste yodado. En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) está contraindicada por la toxicidad del gadolinio. Se debe evitar en el embarazo y en la lactancia, aunque no hay evidencias claras de efectos teratogénicos.

Arteriografía pulmonar

Su papel como técnica *gold standard* es actualmente controvertido, ya que la capacidad diagnóstica del angioTC es similar⁽¹³⁾. Consiste en la visualización radiográfica del árbol vascular del pulmón tras la inyección de contraste intravenoso. Se realiza para guía del catéter en caso de tratamiento fibrinolítico local. Los medios de contraste utilizados son no iónicos e hiposmolares. La angiografía pulmonar puede realizarse

con película radiográfica convencional o con la técnica de sustracción digital (angiografía de sustracción digital, ASD). La ventaja principal de la ASD consiste en la eliminación de la superposición de otras estructuras, lo que posibilita una mejor observación de los vasos sanguíneos pulmonares. Además, permite reducir hasta en un 25% el volumen de material de contraste necesario para obtener imágenes óptimas, es más barata, el tiempo empleado es menor y presenta resultados comparables, e incluso superiores a los de la angiografía convencional.

El signo por excelencia para el diagnóstico de TEP es el defecto de llenado interpretado como la radiolucencia intraluminal persistente, central o marginal, sin obstrucción completa del flujo sanguíneo o como un borde residual de radiolucencia intraluminal en presencia de una obstrucción completa del flujo sanguíneo en dirección distal. Los signos secundarios deben interpretarse con cautela ante las numerosas enfermedades que pueden afectar a la circulación y asociarse con perfusión arterial pulmonar no uniforme.

Ecocardiografía transtorácica

En general, la ecocardiografía transtorácica carece de utilidad en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con sospecha de TEP. Aunque la angioTC multidetector también es la prueba diagnóstica de elección en los pacientes inestables hemodinámicamente con sospecha de TEP, la ecocardiografía realizada a pie de cama del paciente hemodinámicamente inestable puede aportar información diagnóstica muy valiosa en los centros en los que la angioTC multidetector no esté disponible, o en aquellos casos en los que la inestabilidad del paciente impida su traslado a la sala de radiología. En pacientes críticos, la ausencia de signos ecocardiográficos de disfunción o sobrecarga de cavidades derechas descarta la TEP como causa de compromiso hemodinámico

Algoritmos diagnósticos en el EP

El mejor algoritmo diagnóstico es aquel que puede ser aplicable en su totalidad en nuestro entorno y es aquel que integra técnicas de las cuales conocemos su sensibilidad y especificidad en nuestros pacientes. Cada hospital debería conocer la rentabilidad diagnóstica de sus medios. En la tabla 5 se resumen los criterios requeridos que confirman o excluyen el diagnóstico de TEP según la sospecha clínica.

Se proponen dos esquemas-algoritmos diagnósticos para los pacientes con TEP basados en la situación hemodinámica. Dentro de la situación de hemodinámicamente estable se muestran dos algoritmos (Figs. 2A y 2B) según si la técnica disponible es el angioTC de tórax o la gammagrafía de perfusión pulmonar, en este último supuesto el algoritmo comprende la inclusión de pruebas no invasivas de miembros inferiores.

Para los pacientes hemodinámicamente inestables, este proceso está unido a situaciones de shock e hipotensión. El diagnóstico está condicionado y es inseparable de la necesidad de una actuación terapéutica urgente. La ecocardiografía es muy útil para justificar un tratamiento fibrinolítico⁽¹⁴⁾ y la ausencia de sobrecarga del ventrículo derecho descarta la posibilidad de EP. El papel de la ecocardiografía en situaciones de estabilidad hemodinámica es tan solo pronóstica y no aportaría nada al diagnóstico.

Si la situación clínica del paciente lo permite, se debería realizar un angioTC. Otra opción efectiva en determinados hospitales es la arteriografía, que permite no solo el diagnóstico y el tratamiento con fibrinólisis local, sino alternativas terapéuticas como la fragmentación mecánica o la tromboembolectomía percutánea⁽¹⁵⁾.

La figura 2C representa el algoritmo diagnóstico del TEP en pacientes hemodinámicamente inestables.

TRATAMIENTO

Tratamiento en la fase aguda

1. Tratamiento de soporte hemodinámico y respiratorio

En pacientes con TEP e insuficiencia del ventrículo derecho (VD), el tratamiento de soporte es vital.

Estudios experimentales indican que la expansión de volumen de forma intensa no implica ningún beneficio, e incluso puede empeorar la función del VD por sobrecarga mecánica, o mediante mecanismos reflejos que deprimen contractilidad⁽¹⁶⁾. Por otro lado, cantidades más moderadas de fluidos (500 ml) pueden ayudar a aumentar el índice cardíaco en pacientes con EP que tengan un índice cardíaco bajo y tensión arterial normal⁽¹⁷⁾. La norepinefrina parece mejorar la función del VD a través de un efecto inotrópico positivo directo, además de mejorar la perfusión coronaria del ventrículo derecho por estimulación de los recepto-

TABLA 5. Criterios validados para el diagnóstico de pacientes con sospecha de EP hemodinámicamente estables.

| Criterios diagnósticos | Probabilidad clínica de embolia pulmonar | | |
|---|--|------------|------|
| | Baja | Intermedia | Alta |
| Exclusión de EP | | | |
| Angiografía normal | + | + | + |
| Dímero D | | | |
| Resultado negativo, prueba muy sensible | + | + | - |
| Resultado negativo, prueba moderadamente sensible | + | - | - |
| Gammagrafía V/Q | | | |
| Gammagrafía normal | + | + | + |
| Gammagrafía no-diagnóstica | + | - | - |
| Gammagrafía no-diagnóstica y ecografía miembros inferiores negativa | + | + | ± |
| Angio- TAC normal | + | + | + |
| Confirmación de EP | | | |
| Angiografía diagnóstica de EP | + | + | + |
| Gammagrafía V/Q de alta probabilidad | ± | + | + |
| Ecografía de miembros inferiores diagnóstica de TVP | + | + | + |
| TAC de tórax | | | |
| TAC tórax diagnóstico de EP (defectos segmentarios) | ± | + | + |
| TAC tórax diagnóstico de EP (defectos subsegmentarios) | ± | ± | ± |
| +: No se necesitan más pruebas para excluir o confirmar un EP | | | |
| -: Deberían realizarse más pruebas para establecer el diagnóstico de EP | | | |
| ±: Sería recomendable la realización de más pruebas | | | |

EP: Embolia Pulmonar. TVP: Trombosis Venosa Profunda. V/Q: Ventilación/Perfusión.

Tabla modificada de: Guidelines on the diagnosis and Management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014; 35: 3033-80.

res-alfa periféricos vasculares y por el aumento de la tensión arterial sistémica. Su uso probablemente se debe limitar a los pacientes hipotensos. En base a estudios con escaso número de pacientes, el uso de dobutamina y/o dopamina puede considerarse para pacientes con EP, bajo índice cardíaco y tensión arterial sistémica normal; sin embargo, elevar el índice cardíaco por encima de los valores fisiológicos puede agravar la falta de coincidencia de ventilación-perfusión secundario al flujo adicional de redistribución de vasos no obstruidos a vasos obstruidos⁽¹⁸⁾. La epinefrina combina las propiedades beneficiosas de la norepinefrina y la dobutamina, sin los efectos vasodilatadores sistémicos de este último. Pueden incluso ejercer efectos beneficiosos en pacientes con EP y shock.

Datos preliminares sugieren que el levosimendán puede restaurar el acoplamiento arterial ventricular-pul-

monar derecho en PE aguda mediante la combinación de vasodilatación pulmonar con un aumento de contractilidad del ventrículo derecho.

La hipoxemia e hipocapnia se encuentran con frecuencia en los pacientes con EP, pero son de gravedad moderada en la mayoría de los casos. Un foramen oval permeable puede agravar la hipoxemia debido a comunicación (*shunt*) cuando la presión de la aurícula derecha excede a la de la aurícula izquierda⁽¹⁹⁾. La hipoxemia se suele revertir con la administración de oxígeno. Cuando se requiere ventilación mecánica, se debe tener cuidado para limitar sus efectos hemodinámicos adversos. En particular, la presión positiva intratorácica inducida por la ventilación mecánica puede reducir el retorno venoso y empeorar la insuficiencia del VD en pacientes con EP masiva; Por lo tanto, debemos aplicar con precaución la presión positiva al final

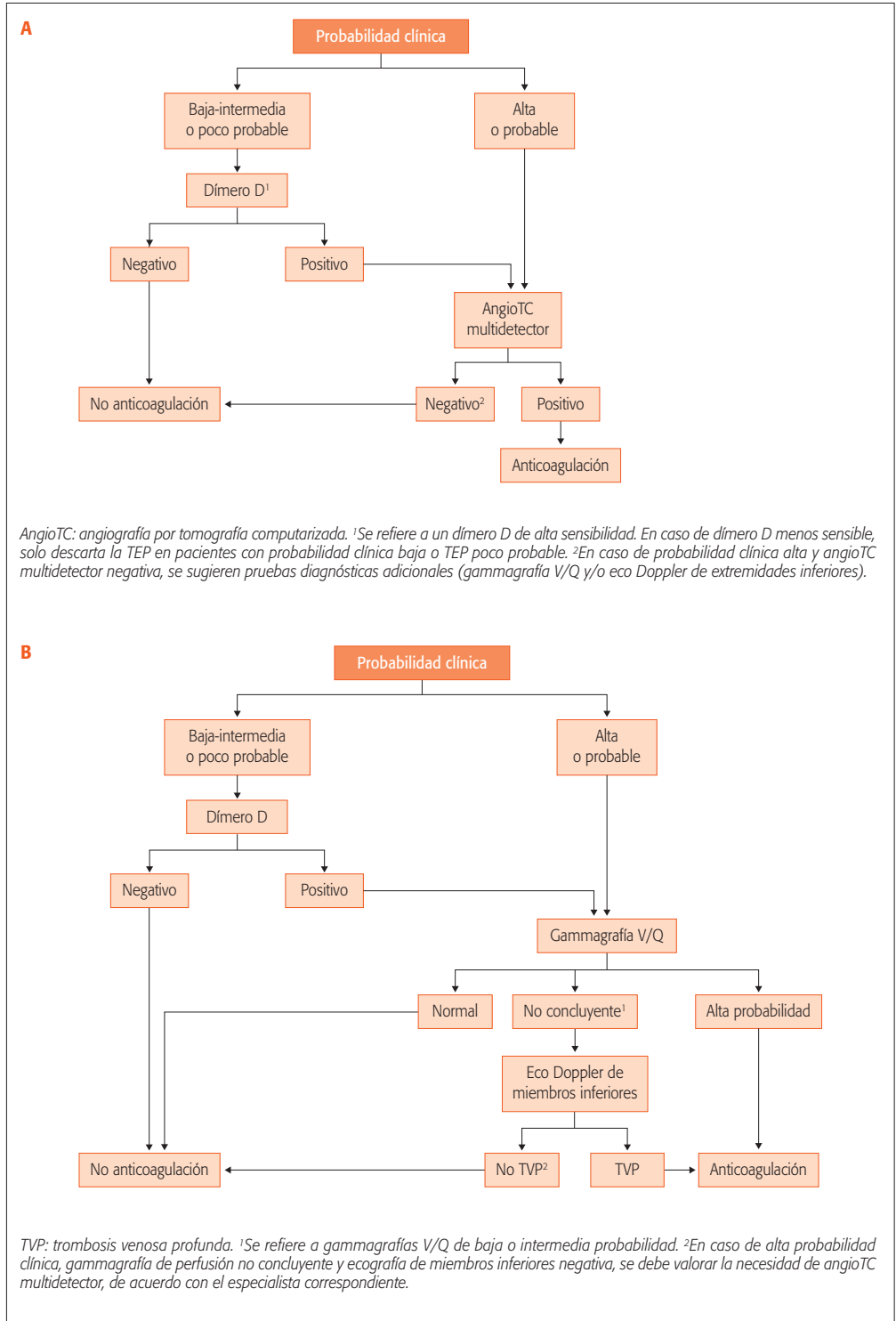


Figura 2A y 2B. Algoritmos diagnósticos del TEP hemodinámicamente estable. A) AngioTC multidetector. B) Gammagrafía V/Q.

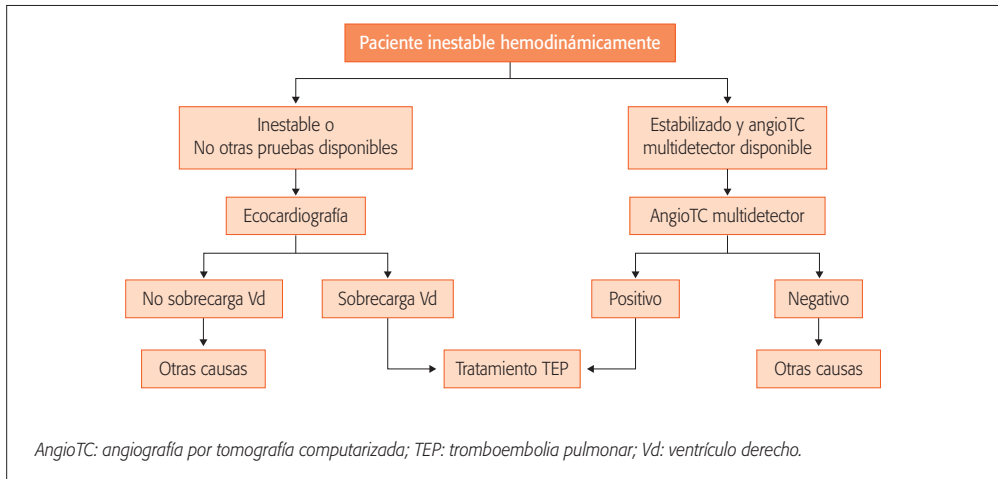


Figura 2C. Algoritmo diagnóstico para el paciente inestable hemodinámicamente con sospecha de tromboembolia pulmonar.

de la espiración (PEEP). Debemos utilizar volúmenes corrientes bajos (aproximadamente 6 ml/kg de peso corporal) en un intento de mantener la presión meseta (plateau) tele-inspiratoria por debajo de 30 cm H₂O. La evidencia experimental, serie de casos y casos clínicos aislados⁽²⁰⁾ sugiere que la circulación extracorpórea cardiopulmonar puede ser un procedimiento eficaz en EP masiva.

2. Anticoagulación

En los pacientes con EP aguda, se recomienda la anticoagulación, con el objetivo de evitar tanto la muerte precoz como la recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) sintomática o fatal. La duración estándar de la anticoagulación debe ser de al menos 3 meses. Dentro de este período, el tratamiento de la fase aguda consiste en la administración, durante los primeros 5-10 días, de la anticoagulación parenteral: heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM), o fondaparinux. La heparina parenteral debe solaparse con el inicio de un antagonista de la vitamina K (AVK) (warfarina o acenocumarol); como alternativa, tras el inicio de tratamiento con heparina se puede administrar un anticoagulante oral directo (DOAC: *direct oral anticoagulant*): dabigatran o edoxabán. Si decidimos iniciar tratamiento con rivaroxaban o apixaban, podemos emplearlo desde el inicio o tras la administración de HNF, HBPM o fondaparinux durante 1-2 días. En este último caso, en la fase aguda implica un incremento de dosis durante

las primeras 3 semanas (para rivaroxaban), o durante los primeros 7 días (para apixaban).

En algunos casos puede ser necesario el tratamiento extendido más allá de los 3 meses, o incluso de forma indefinida, para la prevención secundaria y/o después de sopesar el riesgo de recurrencia de cada paciente frente al riesgo de sangrado.

Anticoagulantes parenterales

En los pacientes con probabilidad clínica alta o intermedia para EP se debe iniciar la anticoagulación parenteral a la espera de los resultados de las pruebas de diagnóstico. La anticoagulación inmediata se puede lograr con anticoagulantes parenterales tales como HNF intravenosa, HBPM subcutánea, fondaparinux subcutánea. Normalmente se prefiere la HBPM o el fondaparinux, antes que la HNF, para la anticoagulación inicial en la EP, ya que conllevan un menor riesgo de inducir hemorragia mayor y heparina inducida trombocitopenia (TIH)⁽²¹⁾. Por otro lado, se recomienda la HNF para los pacientes en los que se considere la reperfusión primaria (fibrinólisis), o en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina, < 30 ml/min). Estas recomendaciones se basan en la corta vida media de la HNF, la facilidad de seguimiento de sus efectos anticoagulantes, y su rápida reversibilidad con sulfato de protamina.

La dosificación de HNF se ajusta en base al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)⁽²²⁾. Las HBPM aprobadas para el tratamiento de EP aguda

TABLA 6. Heparinas de bajo peso molecular aprobadas para el tratamiento de embolia de pulmón.

| Tipos de HBPM | Dalteparina | Enoxaparina | Tinzaparina | Bemiparina | Nadroparina |
|--------------------------|----------------|----------------|---------------------|----------------|-------------------|
| Nombre comercial | Fragmin | Clexane | Innohep | Hibor | Fraxiparina |
| Profilaxis | | | | | |
| • Bajo riesgo | 2.500 UI | 20 mg | 3.500 UI (50-70 kg) | 2.500 UI | 3800 UI |
| • Alto riesgo | 5.000 UI | 40 mg | 4.500 UI (> 70 kg) | 3.500 UI | 5700 UI (> 70 kg) |
| Dosis terapéutica c/12 h | 100 UI/kg/12 h | 1 mg/kg/12 h | | | 85.5 UI/kg/12h |
| Dosis terapéutica c/24 h | 200 UI/kg/24 h | 1,5 mg/kg/24 h | 175 UI/kg/24 h | 115 UI/kg/24 h | 171 UI/kg/24h |

se enumeran en la tabla 6. La HBPM no necesita monitorización de rutina, pero la medida de la actividad anti-factor Xa (los niveles de anti-Xa) puede considerarse en determinadas situaciones (p. e. embarazo), El valor pico de la actividad anti factor Xa se debe medir 4 horas después de la última inyección. El objetivo es mantener unos niveles de 0,6 a 1,0 UI/ml para cuando la HBPM se administra dos veces al día, y de 1,0 a 2,0 UI/ml para cuando se administra una vez al día⁽²³⁾.

El fondaparinux es un inhibidor selectivo del factor Xa, que se administra una vez al día mediante inyección subcutánea en dosis ajustadas al peso, sin la necesidad de supervisión. En los pacientes con EP aguda y ninguna indicación para el tratamiento trombolítico, fondaparinux se asoció con resultados de ETV recurrente y hemorragia, similares a los obtenidos con UFH intravenosa⁽²⁴⁾. No se han documentado casos de TIH con fondaparinux. Fondaparinux subcutáneo está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), ya que se acumula y aumentará el riesgo de hemorragia. Esta acumulación también se produce en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de 30-50 ml/min) y, por lo tanto, la dosis debe reducirse en un 50% en estos pacientes⁽²⁵⁾.

Antagonistas de la vitamina K (AVK)

La anticoagulación oral debe iniciarse tan pronto como sea posible y preferiblemente en el mismo día que el anticoagulante parenteral. Los AVK: warfarina, acenocumarol, fenprocumona, fenindiona y flunidiona siguen siendo, hoy día, los principales anticoagulantes recetados para ETV⁽²⁶⁾. La anticoagulación con heparina no fraccionada, HBPM o fondaparinux debe solaparse durante al menos 5 días y hasta que el índice interna-

cional normalizado (INR) se encuentre entre 2,0-3,0 durante 2 determinaciones consecutivas.

La warfarina se puede iniciar con una dosis de 10 mg en los pacientes más jóvenes (por ejemplo, 60 años de edad) manejados de forma ambulatoria y con una dosis de 5 mg en pacientes de edad avanzada y en aquellos que estén hospitalizados. La dosis diaria se ajusta de acuerdo al INR medido en los 5-7 días posteriores, con el objetivo de mantener un nivel de INR de 2.0-3.0. Las pruebas farmacogenéticas rápidas pueden incrementar la precisión de la dosificación de la warfarina⁽²⁷⁾. En particular, las alteraciones en los genes pueden influir en la variabilidad de dosificación de warfarina en más de un tercio de los pacientes⁽²⁸⁾. Los algoritmos farmacogenéticos incorporan el genotipo y la información clínica y recomiendan la dosis de warfarina de acuerdo con la integración de estos datos. No obstante, los resultados de ensayos clínicos parecen indicar que las pruebas de farmacogenética no mejoran la calidad de la anticoagulación. También sugieren que la dosificación en base a los datos clínicos del paciente es posiblemente superior a los regímenes de carga fijos, y señalan la necesidad de poner énfasis en la mejora de la infraestructura de la gestión de la anticoagulación mediante la optimización de los procedimientos que enlazan determinación de INR con el suministro de información al paciente y adaptar individualmente los ajustes de dosis.

Los nuevos anticoagulantes orales

Las características farmacodinámicas de los DOAC están resumidas en la tabla 7. En el ensayo clínico RE-COVER, el dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) se comparó con la warfarina en el tratamiento de ETV⁽³³⁾. No se observaron diferencias significativas en

TABLA 7. Características de los anticoagulantes orales directos.

| Característica | Dabigatrán | Rivaroxabán | Apixabán | Edoxabán |
|-----------------------|------------|----------------------|------------|-------------|
| Diana | Trombina | Factor Xa | Factor Xa | Factor Xa |
| Peso molecular (Da) | 628 | 436 | 460 | 548 |
| Unión a proteínas (%) | 3 | > 90 | 87 | 54 |
| Biodisponibilidad (%) | 6 | 80 | 50 | 50 |
| T _{máx} (h) | 2 | 3 | 3 | 1-feb |
| Semivida (h) | dic-17 | 9-dic | ago-15 | 9-nov |
| Excreción renal | 80 | 33% fármaco inactivo | 25 | 35 |
| Dializable | Sí | No | No | No |
| Metabolismo CYP | No | 30% CYP3A4, CYP2J2 | 15% CYP3A4 | < 4% CYP3A4 |
| Transporte de GP-P | Sí | Sí | Sí | Sí |

sangrados mayores, aunque los pacientes con dabigatran presentaron menos sangrados de forma global (OR 0,71; IC 95% 0,59-0,85). Un estudio similar, RE-COVER II⁽³⁴⁾, reclutó 2.589 pacientes y confirmó estos resultados.

En los ensayos clínicos aleatorizados EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE^(35,36), se comparó el inhibidor directo del factor Xa rivaroxaban (15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día) vs. enoxaparina/warfarina en pacientes con ETV en un estudio abierto (*open-label study*) de no-inferioridad. El EINSTEIN-PE reclutó 4.832 pacientes con EP aguda sintomática, con o sin TVP. Para el objetivo primario de eficacia de ETV sintomático recurrente, rivaroxaban mostró no-inferioridad frente al tratamiento estándar. El principal objetivo de seguridad (sangrado mayor o no-mayor clínicamente relevante [CRNM]) fue similar en ambos grupos, pero la hemorragia grave fue menos frecuente en el grupo rivaroxaban, en comparación con el grupo de terapia estándar (1,1% vs. 2,2%, HR 0,49; IC del 95%: 0,31 a 0,79).

El ensayo clínico aleatorizado AMPLIFY comparó el inhibidor directo del Factor Xa apixaban (10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg una vez al día) vs. terapia convencional (enoxaparina / warfarina) en 5.395 pacientes con ETV agudo, 1.836 de los cuales se presentaron como EP⁽³⁷⁾. Apixaban demostró no-inferioridad frente a la terapia convencional para el objetivo primario de eficacia. La hemorragia mayor ocurrió, de forma significativa, con menos frecuencia en pacientes con apixaban (RR 0,31; IC 95%: 0,17 a

0,55; P= 0,001). También se observaron diferencias a favor del apixaban en el resultado compuesto de sangrado mayor y CRNM (RR 0,44; IC del 95%: 0,36-0,55; P= 0,001).

El estudio Hokusai-VTE comparó el inhibidor directo del Factor Xa edoxabán vs. terapia convencional en 8.240 pacientes con ETV agudo sintomático (3.319 de los cuales presentaron EP) que habían recibido durante al menos 5 días heparina⁽³⁸⁾. Edoxaban demostró no-inferioridad frente a la warfarina en el objetivo primario de eficacia de ETV recurrente sintomática o EP fatal. El objetivo principal de seguridad, hemorragia grave o CRNM, ocurrió con menos frecuencia en el grupo de edoxabán (HR 0,81; IC 95%: 0,71-0,94; P= 0,004). En resumen, los resultados de los ensayos clínicos utilizando DOACs para el tratamiento de la ETV indican que estos agentes no son inferiores (en términos de eficacia) y, posiblemente, más seguro (en particular en términos de hemorragia mayor) que el tratamiento estándar heparina/AVK⁽³⁹⁾. En todos los ensayos, en los pacientes con AVK se logró un TTR alto. Sin embargo, las poblaciones de estos estudios incluyó a pacientes relativamente jóvenes, muy pocos de los cuales tenían cáncer. En la actualidad, los DOACs se pueden ver como una alternativa al tratamiento estándar. En el momento de la redacción de este documento, rivaroxaban, dabigatrán y apixaban están aprobados para el tratamiento del ETV en la Unión Europea, y edoxabán está actualmente bajo revisión regulatoria. La experiencia con DOACs es aún limitada, pero se sigue acumulando en el tiempo.

3. El tratamiento trombolítico

El tratamiento trombolítico de la EP aguda restaura la perfusión pulmonar con mayor rapidez que la anticoagulación con heparina no fraccionada sola⁽⁴⁰⁾. La resolución precoz de la obstrucción pulmonar conduce a una reducción rápida de la presión de la arteria pulmonar y la resistencia, con una mejora concomitante de la función del ventrículo derecho (VD)⁽⁴⁰⁾. Los beneficios hemodinámicos de la trombólisis se observan en los primeros días. En los pacientes que sobreviven, estas diferencias no se evidencian una semana después del tratamiento⁽⁴¹⁾.

Las contraindicaciones para la trombólisis se muestran en la tabla 8. La mayoría de las contraindicaciones para la trombólisis deben considerarse como relativas en un paciente en situación vital, y EP de alto riesgo. Es preferible un régimen acelerado administrado durante 2 horas frente a las infusiones prolongadas de agentes trombolíticos de primera generación durante 12-24 horas^(42,43). Reteplasa y desmoteplasa han sido probados vs. el activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) en EP aguda, con resultados similares en términos de parámetros hemodinámicos. La tenecteplasa se ha utilizado frente a placebo en pacientes con EP de riesgo intermedio. En la actualidad, ninguno de estos agentes está aprobado para su uso en EP⁽⁴³⁾.

La infusión de heparina no fraccionada debe interrumpirse durante la administración de estreptoquinasa o uroquinasa, y sin embargo se puede continuar durante la infusión de rtPA. En los pacientes que recibieron HBPM o fondaparinux en el momento en que se inicia la trombólisis, la infusión de HNF debe retrasarse hasta 12 horas después de la última inyección de HBPM (dos veces al día), o hasta 24 horas después de la última HBPM o inyección de fondaparinux (si se administra una vez al día). Dado el riesgo de sangrado asociado con la trombólisis y la posibilidad de que puede ser necesario interrumpir o revertir el efecto anticoagulante de la heparina inmediatamente, parece razonable continuar la anticoagulación con heparina no fraccionada durante varias horas después del final del tratamiento trombolítico antes de cambiar a HBPM o fondaparinux⁽⁴³⁾.

En general, el 90% de los pacientes parecen responder de forma favorable a la trombólisis, en términos de mejoría clínica y ecocardiográfica en las 36 horas posteriores⁽⁴⁴⁾. Se ha observado mayor beneficio cuando se inicia el tratamiento dentro de las 48 horas

TABLA 8. Contraindicaciones para la trombólisis (fibrinólisis).

Contraindicaciones absolutas

- Antecedente de Ictus hemorrágico o ictus de etiología desconocida
- Ictus isquémico en los 6 meses previos
- Lesión o tumor del sistema nervioso central
- Traumatismo mayor/cirugía/lesión en la cabeza en las 3 semanas previas
- Sangrado gastrointestinal en el mes previo
- Sangrado de origen desconocido

Contraindicaciones relativas

- Accidente isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos
- Tratamiento antocoagulante oral
- Embarazo o parto hace menos de una semana
- Lugar de punción no compresible
- Resucitación traumática
- Hipertensión refractaria (tensión arterial sistólica > 180 mmHg)
- Enfermedad hepática avanzada
- Úlcera péptica activa
- Endocarditis infecciosa

de aparición de los síntomas, pero la trombólisis todavía puede ser útil en pacientes hasta 14 días después de haberse iniciado los síntomas⁽⁴⁵⁾.

Una revisión de los ensayos clínicos aleatorios realizados antes de 2004 indicó que la trombólisis puede estar asociado con una reducción en la mortalidad o EP recurrente en pacientes de alto riesgo que se presentan con inestabilidad hemodinámica⁽⁴³⁾. En un estudio epidemiológico reciente, la mortalidad intrahospitalaria atribuible a EP fue menor en pacientes inestables que recibieron terapia trombolítica, en comparación con aquellos que no lo hicieron (RR 0,20; IC del 95%: 0,19-0,22; $P < 0,0001$)⁽⁴⁶⁾.

Respecto a los casos sin compromiso hemodinámico, los beneficios clínicos de trombólisis se han considerado como controvertidos durante muchos años. En un estudio comparativo aleatorizado de heparina vs. alteplasa en 256 pacientes normotensos con EP aguda y evidencia de disfunción del VD o hipertensión pulmonar (obtenida mediante el examen clínico, la ecocardiografía, o cateterismo cardiaco derecho) el tratamiento trombolítico- redujo la incidencia de escalada a un tratamiento urgente (de 24,6% a 10,2%; $p = 0,004$), sin afectar a la mortalidad⁽⁴⁷⁾. Más recientemente, el ensayo clínico PEITHO⁽⁴⁸⁾, cuya variable principal de eficacia fue una variable compuesta por

mortalidad por todas las causas o colapso/descompensación hemodinámica en los 7 días después de la aleatorización, mostró una reducción de forma significativa con tenecteplasa (2,6% frente a 5,6% en el grupo placebo; $p=0,015$; OR 0,44; 95% IC: 0,23 a 0,88). Pero también mostró un 2% de ictus hemorrágico después del tratamiento trombolítico con tenecteplasa (frente al 0,2% en el grupo placebo) en pacientes con EP de riesgo intermedio-alto. Los sangrados mayores no intracraneales también se incrementaron en el grupo de tenecteplasa, en comparación con placebo (6,3% frente a 1,5%; $P < 0,001$)⁽⁴⁹⁾.

Una estrategia utilizando dosis reducida rtPA pareció ser seguro en el entorno de EP 'moderada' en un estudio que incluyó a 121 pacientes⁽⁵⁰⁾, y otro estudio con 118 pacientes con inestabilidad hemodinámica u "obstrucción pulmonar masiva" presentó resultados similares⁽⁵¹⁾. Un enfoque alternativo puede consistir en la trombólisis asistida por ultrasonidos, mediante catéter, utilizando pequeñas dosis de un agente trombolítico.

En los pacientes con trombos alojados en cavidades cardíacas derechas, los beneficios terapéuticos de la trombólisis siguen siendo controvertidos. Aunque algunas series muestran buenos resultados, en otros trabajos se documenta una mortalidad a corto plazo superior al 20%, a pesar de la trombólisis⁽⁴³⁾.

4. Embolectomía quirúrgica

Los equipos multidisciplinares que se implican de forma activa y precoz en la cirugía cardíaca han reintroducido recientemente el concepto de embolectomía quirúrgica para el EP de alto riesgo, y también para pacientes seleccionados con EP de riesgo intermedio-alto, sobre todo si la trombólisis está contraindicada o ha fallado. La embolectomía quirúrgica también se ha realizado con éxito en pacientes con trombos en el corazón derecho acabalgados en tabique interauricular de un foramen oval permeable⁽⁵²⁾.

Técnicamente, la embolectomía pulmonar es una intervención relativamente sencilla. El lugar de atención quirúrgica no parece tener un efecto significativo en los resultados quirúrgicos y, por lo tanto, los pacientes no necesitan ser trasladados a un centro cardiorrástico especializado si utilizan circulación extracorpórea. En aquellos casos con embolectomía antes del colapso hemodinámico, en los que se ha realizado un enfoque rápido y multidisciplinario, se han documentado unas tasas de mortalidad perioperatoria menores al

6%. La trombólisis perioperatoria aumenta el riesgo de sangrado, pero no es una contraindicación absoluta para embolectomía quirúrgica. Se han publicado series favorables a largo plazo en las que analizan la tasa de supervivencia después de la operación, la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la calidad de vida⁽⁵³⁾.

Los pacientes que presentan un episodio de EP aguda superpuesta a una historia de disnea de larga duración son propensos a sufrir de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Estos pacientes deben ser trasladados a un centro especializado para la endarterectomía pulmonar.

5. Tratamiento percutáneo dirigido por catéter

El objetivo del tratamiento intervencionista es la eliminación de los trombos que obstruyen las arterias pulmonares principales para facilitar la recuperación del VD y mejorar los síntomas y la supervivencia⁽⁵⁴⁾. Para los pacientes con contraindicaciones absolutas para la trombólisis, las opciones de intervención incluyen: 1) la fragmentación del trombo con catéter pigtail o catéter balón, 2) trombectomía reolítica con dispositivos de catéter hidrodinámico, 3) trombectomía de succión con catéteres de aspiración y 4) la trombectomía rotacional. Por otra parte, la trombólisis dirigida por catéter o la trombólisis farmacomecánica se pueden plantear como abordaje en pacientes sin contraindicaciones absolutas para la trombólisis.

Una revisión sobre el tratamiento intervencionista incluyó 35 estudios no aleatorizados que implican a 594 pacientes⁽⁵⁵⁾. El éxito clínico, definido como la estabilización de los parámetros hemodinámicos, la resolución de la hipoxia, y la supervivencia hasta el alta, fue del 87%. La contribución *per se* de la intervención mecánica del catéter para el éxito clínico es incierto, porque el 67% de los pacientes también recibieron trombólisis local adyuvante. El sesgo de publicación, probablemente implica infra-publicación de complicaciones mayores (afectando de forma documentada al 2% de las intervenciones), que pueden incluir la muerte por empeoramiento de la insuficiencia de VD, la embolización distal, la perforación de la arteria pulmonar con hemorragia pulmonar, complicaciones hemorrágicas sistémicas, taponamiento pericárdico, bloqueo cardíaco o bradicardia, hemólisis, nefropatía inducida por contraste, y complicaciones relacionadas

con la punción. El grado de recuperación temprana del VD después de la trombólisis de dosis baja dirigida por catéter parece comparable con los efectos de la trombólisis sistémica estándar⁽⁵⁶⁾. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado de 59 pacientes con riesgo intermedio, en comparación con el tratamiento con heparina sola, la trombólisis acelerada por ultrasonidos y dirigida por catéter redujo significativamente la relación dimensión VD/VI subanular entre el inicio y las 24 horas de seguimiento sin un aumento en las complicaciones hemorrágicas⁽⁵⁷⁾.

6. Filtros venosos

Los filtros venosos se colocan generalmente en la porción infrarrenal de la vena cava inferior (VCI). Si un trombo se identifica en las venas renales, se puede indicar la colocación suprarrenal. Los filtros venosos están indicados en pacientes con EP que tienen contraindicaciones absolutas a fármacos anticoagulantes, y en pacientes con EP recurrente confirmada objetivamente a pesar del tratamiento anticoagulante adecuado. Los estudios observacionales sugieren que la inserción de un filtro venoso podría reducir las tasas de mortalidad por EP en la fase aguda, beneficio que posiblemente sea a costa de un mayor riesgo de recurrencia de ETV⁽⁵⁸⁾. Las complicaciones asociadas con filtros permanentes de la VCI son comunes, aunque raramente son mortales. En general, las complicaciones tempranas —que incluyen trombosis en la zona de inserción— ocurren en aproximadamente el 10% de los pacientes. La colocación de un filtro en la vena cava superior conlleva el riesgo de taponamiento pericárdico. Las complicaciones tardías son más frecuentes e incluyen TVP recurrente en aproximadamente el 20% de los pacientes y el síndrome post-trombótico en hasta un 40%. La oclusión de la vena cava inferior afecta a aproximadamente el 22% de los pacientes a los 5 años y 33% a los 9 años, independientemente del uso y duración de la anticoagulación⁽⁵⁹⁾.

Los filtros no permanentes de VCI se clasifican como dispositivos temporales o recuperables. Los filtros temporales deben ser retirados a los pocos días de colocarse, mientras que los filtros recuperables se pueden dejar en su lugar por períodos más largos. Cuando se utilizan filtros no permanentes, se recomienda que se retiren tan pronto como sea seguro iniciar de nuevo el tratamiento anticoagulante. A pesar de esto, a menudo se dejan *in situ* durante períodos

más largos, con una tasa de complicación tardía de al menos el 10%; esto incluye la migración del filtro, la inclinación o la deformación, la penetración en la pared de la vena cava por las extremidades de filtro, fracturación del filtro y la embolización de fragmentos, y trombosis del dispositivo⁽⁴³⁾.

No hay datos que apoyen el uso rutinario de filtros venosos en pacientes con trombos flotantes en las venas proximales. En una serie, en pacientes con EP que recibieron tratamiento anticoagulante adecuado sola (sin filtro venoso), la tasa de recurrencia fue baja (3,2%)⁽⁶¹⁾. Tampoco hay evidencia que apoye el uso de filtros de VCI en los pacientes programados para la trombólisis sistémica, embolectomía quirúrgica o tromboendarterectomía pulmonar.

7. Alta precoz y tratamiento domiciliario

Cuando consideramos el alta precoz y ambulatorio de los pacientes con EP aguda, la cuestión crucial es seleccionar aquellos pacientes que están en el grupo de bajo riesgo de presentar un evento adverso precoz. Se han desarrollado una serie de modelos de predicción de riesgo⁽⁶²⁾. De ellos, el PESI es la puntuación más ampliamente validada a día de hoy. Un ensayo clínico aleatorizado empleó un PESI bajo (clase I o II) como uno de los criterios de inclusión para el tratamiento domiciliario de EP aguda. La forma simplificada de este índice (sPESI) posee una alta sensibilidad para la identificación de EP de bajo riesgo, pero su valor para la selección de candidatos para el alta precoz y tratamiento domiciliario no se ha investigado directamente. Los criterios Hestia comprenden un conjunto de parámetros clínicos que se pueden obtener fácilmente a la cabecera del paciente. En un estudio de un solo brazo que utiliza estos criterios para seleccionar a los candidatos para el tratamiento en el domicilio, la tasa de ETV recurrente fue de 2,0% (0,8-4,3%) en pacientes con EP agudo que fueron dados de alta dentro de 24 horas⁽⁶³⁾. Los criterios Hestia aún no tienen una validez externa.

El valor de NT-proBNP como biomarcador de laboratorio para la selección de candidatos para tratamiento en el domicilio se ha evaluado en un estudio de un solo brazo en el que, de los 152 pacientes clínicamente definidos como EP de muy bajo riesgo y niveles de BNP < 500 pg/ml, ninguno murió o sufrió ETV recurrente o complicaciones hemorrágicas mayores durante los tres meses de seguimiento.

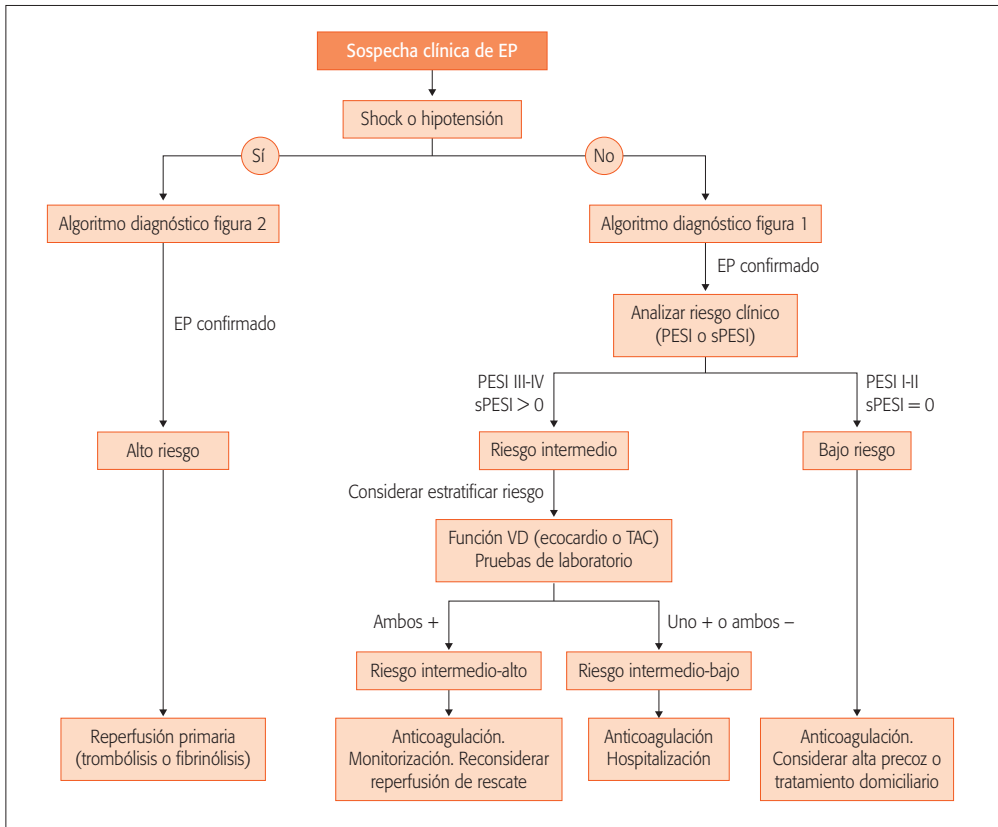


Figura 3. Estrategias de manejo de EP ajustado por riesgo. (Modificado de Referencia 43).

El valor de las pruebas de imagen (ecocardiografía o tomografía computarizada) para excluir disfunción del VD antes del alta precoz no se han investigado en ensayos clínicos.

En general, la proporción de pacientes seleccionados que fueron identificados como elegibles para el tratamiento en casa varió desde 13-51%⁽⁶⁴⁾. Dos de los estudios fueron aleatorizados, a realizar tratamiento en el hospital durante solo 3 días (seguido de alta al domicilio) o una estancia hospitalaria ‘completa’⁽⁶⁵⁾, mientras que el otro estudio les asignó recibir anticoagulación, ya fuese totalmente ambulatoria (dados de alta dentro de las 24 horas del diagnóstico) o en parte en hospital⁽⁶⁶⁾. El primero de estos estudios, en el que se utilizó una escala de predicción prospectiva para definir bajo riesgo, se terminó prematuramente debido a un aumento de la tasa de mortalidad a corto plazo en el brazo-alta temprana; dos pacientes (2,8%) en este brazo murieron temprano, uno de sangrado

gastrointestinal y el otro como resultado de un paro cardíaco en presencia de un trombo corazón derecho. La mortalidad global fue del 4,2% en el grupo-alta precoz, en comparación con 8,3% en el brazo de hospitalización⁽⁶⁵⁾. En el segundo ensayo, que fue completado, hubo una muerte no relacionada con ETV en cada grupo de tratamiento (0,6%). En cuanto a ETV recurrente no fatal, lo presentó un paciente en el grupo ambulatorios (0,6%), y ninguno en el grupo hospitalario⁽⁶⁶⁾. En un meta-análisis de 14 estudios (sobre todo cohortes), las incidencias agrupadas de ETV recurrente, hemorragia grave y la mortalidad total no difirió significativamente entre los pacientes ambulatorios, los pacientes dados de alta precozmente, y los tratados como ingresados⁽⁶³⁾.

8. Las estrategias terapéuticas

Un algoritmo de las estrategias terapéuticas recomendadas para EP aguda se muestra en la figura 3.

La embolia pulmonar con shock o hipotensión (embolia pulmonar de alto riesgo)

Los pacientes con EP que presentan shock o hipotensión tienen alto riesgo de muerte en el hospital, sobre todo durante las primeras horas después del ingreso. El tratamiento de perfusión primaria, en particular la trombólisis sistémica, es el tratamiento de elección para los pacientes con EP de alto riesgo. En pacientes con contraindicaciones para la trombólisis, y en aquellos en los que la trombólisis no ha logrado mejorar estado hemodinámico se recomienda la embolectomía quirúrgica (si la experiencia y los recursos quirúrgicos están disponibles). Como alternativa a la cirugía, se debe considerar el tratamiento percutáneo dirigido por catéter si hay experiencia con este método y los recursos adecuados están disponibles. En estos casos, las decisiones de tratamiento deben ser realizadas por un equipo interdisciplinario que involucra un cirujano torácico o cardiólogo intervencionista, según corresponda.

La embolia pulmonar sin shock o hipotensión (embolia pulmonar de riesgo intermedio o bajo)

Para la mayoría de los casos de EP aguda sin compromiso hemodinámico, el tratamiento de elección es la HBPM o fondaparinux, administrado por vía subcutánea en dosis ajustadas al peso sin vigilancia, a menos que haya una insuficiencia renal grave.

Los pacientes que no sufren de shock o hipotensión requieren una mayor estratificación del riesgo después de que se haya confirmado el diagnóstico de EP. En estos pacientes, la evaluación de riesgos debe comenzar con una puntuación clínica con una escala validada, preferiblemente el PESI o sPESI.

Los pacientes de bajo riesgo en el PESI clase I o II, y, probablemente, los que tienen sPESI de 0, deben ser considerados para el alta precoz y el tratamiento ambulatorio, si esto parece factible basado en el cumplimiento anticipado del paciente, así como su entorno familiar y social. Para el resto de los pacientes, se debe considerar la evaluación de la función del VD por ecocardiografía (o angio-TC) y la prueba de troponina cardíaca.

Los pacientes con EP aguda con ecocardiograma o tomografía computarizada que indica disfunción del VD, y determinación de troponina cardíaca positiva los

posicionan en el grupo de riesgo intermedio-alto⁽⁶⁷⁾. Una dosis completa de terapia trombolítica sistémica (tratamiento de perfusión primaria) puede potencialmente prevenir una descompensación hemodinámica mortal o colapso en estos pacientes, pero este beneficio se ve contrabalanceado por un alto riesgo de ictus hemorrágico o sangrado mayor no intracraneal⁽⁶⁷⁾. De acuerdo con esto, la trombólisis sistémica no se recomienda de forma rutinaria como tratamiento primario para pacientes con PE de riesgo intermedio-alto, pero se debe considerar si aparecen signos clínicos de descompensación hemodinámica. La embolectomía pulmonar quirúrgica o el tratamiento percutáneo dirigido por catéter pueden considerarse procedimientos alternativos de "rescate" para los pacientes con EP de riesgo intermedio-alto, en los que la descompensación hemodinámica parece inminente y el riesgo de sangrado esperado bajo la trombólisis sistémica es alto.

Otros marcadores de laboratorio, tales como BNP, NT-proBNP and H-FABP, también se demostrado poseer valor pronóstico aditivo a los parámetros clínicos y de imagen en estudios de cohortes. Sus potenciales implicaciones terapéuticas aún no se han investigado en ensayos prospectivos.

En pacientes normotensos con PESI Clase III o superior, o sPESI de al menos 1, en el que el ecocardiograma (o angio-TC) o la troponina cardíaca o ambos son normales pertenecen a un grupo de riesgo intermedio-bajo. En este grupo, la anticoagulación está indicada, pero no el tratamiento de perfusión primaria (trombólisis). No hay evidencia que sugiera que el reposo en cama tiene ningún efecto beneficioso sobre la evolución clínica de estos pacientes.

Duración de la anticoagulación

El objetivo del tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV es prevenir la recurrencia de ETV. Los AVK se utilizan en la mayoría de los casos, aunque se prefiere la HBPM en pacientes con ETV y cáncer⁽⁴³⁾. Tres nuevos agentes anticoagulantes orales se han evaluado en el tratamiento prolongado de ETV. La mayoría de los estudios centrados en la anticoagulación a largo plazo de ETV han incluido pacientes con TVP, con o sin PE, y solo un estudio centrado específicamente en pacientes con EP⁽⁶⁸⁾. La incidencia de ETV recurrente no depende de la manifestación clínica del primer evento (es decir, es similar después de EP y después de TVP); sin embargo, en los pacientes que han sufrido

EP, la recurrencia de la ETV será más frecuente como EP, mientras que, en los pacientes que han sufrido TVP, tiende a repetirse con más frecuencia como TVP.

Los ensayos clínicos han evaluado diferentes duraciones del tratamiento anticoagulante para ETV. Las principales conclusiones de estos estudios fueron: a) los pacientes con ETV deben recibir por lo menos 3 meses de tratamiento anticoagulante, b) después de la retirada del tratamiento anticoagulante tras 6 o 12 meses de tratamiento, el riesgo de recurrencia es similar a cuando el paciente solo realiza tratamiento durante 3 meses y c) el tratamiento indefinido reduce el riesgo de ETV recurrente en un 90%, pero este beneficio se ve parcialmente compensado por un riesgo anual de sangrado mayor $\geq 1\%$. En general, los AVK son muy eficaces en la prevención de ETV recurrente durante el tratamiento, pero no eliminan el riesgo de recurrencia posterior después de la interrupción de tratamiento⁽⁴³⁾. De este modo, los anticoagulantes se interrumpen cuando la percepción del riesgo de sangrado relacionado con la anticoagulación y las molestias de permanecer en tratamiento superen el riesgo de ETV recurrente.

El cáncer activo es un importante factor de riesgo para la recurrencia de ETV. La tasa de recurrencia es aproximadamente un 20% durante los primeros 12 meses después del evento trombótico⁽⁶⁹⁾. Por lo tanto, los pacientes con cáncer son candidatos para el tratamiento anticoagulante indefinido después de un episodio inicial de ETV. En un ensayo aleatorizado de pacientes con TVP y el cáncer, la HBPM dalteparina, a una dosis de 200 U/kg una vez al día durante 4-6 semanas, seguido por el 75% de la dosis inicial una vez al día durante un máximo de 6 meses, fue más eficaz que la warfarina en la prevención de ETV recurrente. En consecuencia, se recomiendan al menos 3-6 meses de tratamiento con HBPM para pacientes con ETV y cáncer. El tratamiento óptimo a partir de los 6 meses es menos claro, pero se recomienda tratamiento con HBPM o AVK siempre que el cáncer se considere activo.

Con la excepción de los pacientes con cáncer, el riesgo de ETV recurrente después de la interrupción del tratamiento se relaciona con las características de la ETV. Un estudio que siguió a los pacientes con un primer episodio de EP aguda encontró que la tasa de recurrencia después de la interrupción del tratamiento fue de aproximadamente 2,5% por año después de EP asociada

con factores de riesgo reversibles en comparación con el 4,5% por año después EP no provocado⁽⁶⁸⁾. La ETV pasa a ser "provocado" en presencia de un factor de riesgo temporal o reversible (como la cirugía, traumatismo, inmovilización, embarazo, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal) en el momento del diagnóstico, y "no provocado" si no se identifica un precipitante claro. Para los pacientes con EP provocada, es preferible el tratamiento con AVK durante 3 meses. En general, no se recomienda el tratamiento durante más de 3 meses, a condición de que el factor de riesgo transitorio ya no exista⁽⁶⁸⁾. La evaluación del riesgo de recurrencia en pacientes con ETV no provocada es más compleja. Los siguientes factores de riesgo pueden ayudar a identificar a los pacientes en mayor riesgo relativo de recurrencia a largo plazo (1,5 -2,0): 1) uno o más episodios previos de ETV, 2) el síndrome antifosfolípido, 3) la trombofilia hereditaria y 4) la trombosis residual en las venas proximales. Se documentó que la persistencia de la disfunción del VD al alta hospitalaria según la evaluación de ecocardiografía podría ser un factor de riesgo adicional para la recurrencia después de EP. Por otro lado, un dímero D negativo un mes después de la retirada de los AVK parece ser un factor protector para la recurrencia de la ETV (RR= 0,4)⁽⁷⁰⁾. Entre los portadores de trombofilia, los pacientes con lupus anticoagulante, los que tienen un déficit confirmado de proteína C o proteína S, y los pacientes con factor de homocigotos V Leiden o el gen homocigotos G20210A de la protrombina (PTG20210A), pueden ser candidatos para tratamiento anticoagulante indefinido después de una primera ETV no provocada. No hay evidencia de beneficio clínico del tratamiento anticoagulante prolongado para los portadores del factor V Leiden heterocigoto o PTG20210A heterocigoto.

No hay escalas que evalúen adecuadamente el riesgo de sangrado en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante para ETV. Con base en la evidencia disponible actualmente, los factores de riesgo incluyen: a) edad avanzada (particularmente >75 años), b) sangrado gastrointestinal previo (sobre todo si no se asocia con una causa reversible o tratable), c) ictus previo, ya sea hemorrágico o isquémico, d) la enfermedad renal o hepática crónica, e) el tratamiento antiplaquetario concomitante (que hay que evitar, si es posible), f) otra enfermedad aguda o crónica grave, g) pobre control de la anticoagulación y h) la vigilancia subóptima de la terapia anticoagulante. Basado en el

equilibrio entre el riesgo de recurrencia de ETV y la de sangrado, los pacientes con EP no provocado deben ser tratados con AVK durante al menos 3 meses. Después de este período, se debe considerar la terapia anticoagulante indefinida para los pacientes con un primer evento de TVP proximal o EP no provocada y un bajo riesgo de sangrado, siempre que ello sea compatible con la preferencia del paciente. Cabe destacar que el término "anticoagulación indefinida" no es sinónimo de "tratamiento de por vida"; simplemente indica que la duración del tratamiento no se puede definir a los tres meses de seguimiento después del evento agudo. En estos pacientes, la opción de retirar el tratamiento anticoagulante debe ser re-evaluado periódicamente, basado en el equilibrio dinámico entre los riesgos de recurrencia y sangrado. Se recomienda tratamiento de por vida en la mayoría de los pacientes con una segunda ETV no provocada.

La aspirina (tras tratamiento anticoagulante estándar) se asoció con una reducción del 30-35% en el riesgo de recurrencia después de la TVP y/o EP no provocado^(71,72). Esto corresponde a menos de la mitad de la reducción del riesgo alcanzado por los anticoagulantes orales. Por otra parte, las tasas de hemorragia asociados con la aspirina fueron bajos.

BIBLIOGRAFÍA

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107: 14-18.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997; 350: 1795-8.
- Grebe MT. Compression sonography for the exclusion of deep vein thrombosis. Can I trust my eyes?. *Thromb Haemost*. 2003; 89: 206-7.
- The diagnosis approach to acute venous thromboembolism. Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1043-66.
- Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. *Ann Emerg Med*. 2002; 39: 144-52.
- Kelly J, Rudd A, Lewis RG, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 747-56.
- Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al; American College of Chest Physicians. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(Suppl): e351S-418S.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000; 83: 416-20.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 165-71.
- Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis pulmonary embolism: State of the Art. *Radiology*. 2004; 230: 329-37.
- Stein PD, Woodard PK, Hull RD, Kayali F, Weg JG, Olson RE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism: an in-depth review. *Chest*. 2003; 124: 2324-8.
- Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010; 152: 434-43.
- Uresandi F, et al. National Consensus on Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients With Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 534-47.
- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 691-700.
- Konstantinides S, Torbicki A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35: 3033-80.
- Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*. 1984; 60: 132-5.
- Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999; 27: 540-4.
- Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 130-6.
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998; 97: 1946-51.
- Delnoij TS, Accord RE, Weerwind PW, Donker DW. Atrial trans-septal thrombus in massive pulmonary embolism-salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolotomy. A bridge to right-sided cardiovascular adaptation. *Acute Card Care*. 2012; 14: 138-40.
- Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009; 122: 919-30.

22. Raschke RA, Gollighare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weightbased heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1645-9.
23. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med.* 1995; 15: 119-23.
24. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovello F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1695-702.
25. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141: e24S-43S.
26. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013; 110: 1087-107.
27. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol.* 2010: 2804-12.
28. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30: 375-86.
29. Anderson JL, Home BD, Stevens SM, Woller SC, Samuelson KM, Mansfield JW, et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation.* 2012; 125: 1997-2005.
30. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2304-12.
31. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2283-93.
32. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2294-303.
33. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2342-52.
34. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129: 764-72.
35. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-510.
36. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1287-97.
37. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 799-808.
38. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1406-15.
39. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 320-8.
40. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993; 341: 507-11.
41. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, KasperW. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 966-70.
42. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 1057-63.
43. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3033-69.
44. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006; 129: 1043-50.
45. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 184-8.
46. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012; 125: 465-70.
47. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, KasperW. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1143-50.
48. Meyer G, Vicaut E, DanaysT, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1402-11.

49. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 459-68
50. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPEIT" Trial). *Am J Cardiol.* 2013; 111: 273-7.
51. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest.* 2010; 137: 254-62.
52. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest.* 2010; 137: 164-70.
53. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaearai H, Weber A, et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 43: 90-4.
54. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation.* 2011; 124: 2139-44.
55. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol.* 2009; 20: 1431-40.
56. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2014; 35: 758-64.
57. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014; 129: 479-86.
58. Muriel A, Jimenez D, Aujesky D, Bertolotti L, Decousus H, Laporte S, et al.; RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1675-83.
59. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci.* 2005; 330: 82-7.
60. PREPIC StudyGroup. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation.* 2005; 112: 416-22.
61. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 305-8.
62. Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1276-90.
63. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 1500-7.
64. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J.* 2012; 40: 742-9.
65. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffel D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010; 126: e1-e5.
66. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011; 378: 41-8.
67. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1402-11.
68. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 19-25.
69. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3078-83.
70. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1780-9.
71. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1959-67.
72. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1979-87.
73. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 709-18.
74. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-510.
75. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 699-708.

Hipertensión pulmonar

J.F. Sánchez Gómez, E. Taberero Huguet, L.A. Ruiz Iturriaga

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que cursa con elevación de la presión en la circulación pulmonar que deriva de una gran variedad de procesos clínicos y puede complicar la mayoría de las enfermedades cardíacas y respiratorias. Se define por presiones media en la arteria pulmonar (PmAP) ≥ 25 mmHg en reposo, evaluadas por cateterismo cardíaco derecho.

La HP produce hipertrofia, sobrecarga, fallo del ventrículo derecho (VD) y finalmente la muerte. Frecuentemente se diagnostica en estadios finales de la enfermedad y ello está asociado a una alta mortalidad. En el último symposium mundial (5º) de Niza de 2013 se actualizó su clasificación y tratamiento. Esta se hace en base a características fisiopatológicas y mecanismos de enfermedad comunes y tratamiento similar (Tablas 1 y 2).

CLASIFICACIÓN

Grupo 1

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) corresponde a un subgrupo específico de HP. Se define como PmAP ≥ 25 mmHg con presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales definidas por presión pulmonar capilar enclavada (PCAP) ≤ 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 uW. En este grupo destaca la **forma idiopática** (HAPi), llegándose a su diagnóstico una vez que se han descartado otras causas, ausencia de historia familiar y de otras enfermedades o factores de riesgo.

Formas hereditarias: las mutaciones en el gen BMPR2 supone el 70% de los casos familiares y el 20% de los esporádicos; sin embargo la penetrancia es baja y el riesgo de desarrollar HP en los portadores de esta mutación es del 20%. Otros genes o factores que pueden estar alterados son: SMAD9, familia de TGF β , ALK-1, Caveolin-1, endoglin y KCNK3.

HP inducida por drogas: se han relacionado claramente: aminorex, benfluorex y fenfluramina y con probabilidad, inhibidores de la recaptación de la serotonina (en embarazadas) y dasatinib, empleado en tratamiento de leucemias y anfetaminas.

HP asociada a conectivopatías: afecta a entre un 5-12% de los pacientes con esclerodermia, puede estar asociada o no a infiltrados pulmonares. También puede aparecer HP en el lupus, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide, síndrome Sjögren y dermatomiositis. Su presencia acorta la vida de estos pacientes y tiene peor pronóstico que la HAPi.

HP relacionada con el VIH: prevalencia del 0,46% en los infectados.

Hipertensión portal: hasta un 6% de los pacientes desarrollan HP, independientemente de la severidad de la disfunción hepática. Su existencia implica gran mortalidad en el trasplante hepático.

Cardiopatías congénitas (CC): un 10% de adultos con CC desarrollan HP.

Otras. Esquistosomiasis: puede suponer hasta un 20% de casos de HAP en países con esta endemia, tiene un curso clínico más benigno con mortalidad a los 3 años del 15%. La enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) y la hemangiomatosis capilar pulmonar

tienen hallazgos característicos en la TAC y curso clínico parecido.

Grupo 2

HP en enfermedades cardíacas izquierdas: enfermedades valvulares y fallo cardíaco izquierdo. Es el grupo que supone más casos de HP. Se estima que los pacientes con fallo sistólico tienen prevalencia de HP del 70% y hasta el 85% en los que tienen fallo cardíaco diastólico, habría que tener este factor en cuenta, sobre todo en pacientes mayores, mujeres y con síndrome metabólico. En este grupo, la PCAP es > 15 mmHg. Si con un tratamiento adecuado de la insuficiencia cardíaca persisten cifras muy elevadas de HP, valorar la coexistencia de otras causas.

Grupo 3

Enfermedades pulmonares e hipoxia: supondrían la segunda causa de HP. Los procesos más frecuentes serían: EPOC (pueden desarrollarla entre el 30-80%); enfermedades intersticiales pulmonares y más severa si coexisten enfisema y fibrosis. En general suele ser leve, con presiones pulmonares algo mayores de 20 mmHg, aunque en subgrupo (< 10%) pueden llegar a 35-40 mmHg y conlleva un aumento de la mortalidad. La prevalencia de HP entre los pacientes con SAHS varía entre el 17 y el 70%, suele ser leve y es más probable en pacientes con síndrome de obesidad hipoventilación, con valores de PmAP > 40 mmHg hasta el 31% de los casos.

Grupo 4

HP debida a tromboembolismo pulmonar crónico (HPTEC): Prevalencia 4,5% tras haber sufrido un TEP, sobre todo en los dos primeros años, aunque el antecedente de haber sufrido este no es evidente hasta en un 40% de los casos. La gammagrafía V/Q es de elección para su detección. La angiografía pulmonar con sustracción digital es el procedimiento necesario para evaluar HPTEC y definir su posible cirugía.

Grupo 5

Enfermedades que producen HP por mecanismos desconocidos o multifactoriales.

PATOBIOLOGÍA

En la HAP se afectan arterias pulmonares pequeñas < 500 µm, las lesiones pueden incluir una combinación

TABLA 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar, actualizada sobre Niza, 2013.

1. **Hipertensión arterial pulmonar**
 - 1.1 HAP idiopática
 - 1.2 HAP hereditaria
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Desconocida
 - 1.3 Inducida por drogas y tóxicos
 - 1.4 Asociada con:
 - 1.4.1 Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2 Infección VIH
 - 1.4.3 Hipertensión portal
 - 1.4.4 Enfermedades cardíacas congénitas
 - 1.4.5 Esquistosomiasis
- 1'. Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y/o hemangiomas capilar pulmonar
- 1''. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
2. **Hipertensión pulmonar debida a enfermedad del hemicorazón izquierdo**
 - 2.1 Disfunción sistólica
 - 2.2 Disfunción diastólica
 - 2.3 Enfermedad valvular
 - 2.4 Enfermedades congénitas o adquiridas por obstrucción del tracto de salida y miocardiopatías congénitas
3. **Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia**
 - 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2 Enfermedad intersticial pulmonar
 - 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
 - 3.4 Trastronos respiratorios del sueño
 - 3.5 Trastornos de hipoventilación alveolar
 - 3.6 Exposición crónica a altitudes elevadas
 - 3.7 Enfermedades pulmonares del desarrollo
4. **Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica**
5. **Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no aclarados**
 - 5.1 Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
 - 5.2 Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis
 - 5.3 Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos del tiroides
 - 5.4 Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar segmental

de hipertrofia de la capa media, proliferación de la íntima con cambios fibróticos, engrosamiento de la adventicia con infiltrados inflamatorios perivasculares, lesiones plexiformes y trombóticas. Al contrario que en la EPVO, las venas apenas están afectadas. La vasoconstricción

TABLA 2. Definiciones hemodinámicas de HP.

| Definición | Características | Grupos clínicos |
|-----------------------|--|----------------------------|
| Hipertensión pulmonar | PmAP \geq 25 mmHg | Todos |
| HP precapilar | PmAP \geq 25 mmHg, PCAP \leq 15 mmHg | 1,3,4, algunas del grupo 5 |
| HP postcapilar | PmAP \geq 25 mmHg y PCAP $>$ 15 mmHg | 2 y algunas del grupo 5 |

pulmonar sería un evento temprano en el inicio de la enfermedad producida por una función anormal de los canales de potasio y disfunción endotelial caracterizada por una sobreproducción de vasoconstrictores como la endotelina 1 y disminución de los vasodilatadores como óxido nítrico y prostaciclina. Todo esto incrementa el tono vascular y conduce a un remodelado. Otros mediadores implicados serían: IL-1 y 6, TNF alfa, angiopoyetinas, serotonina, BMPRs, TGBbeta. También se ha observado proteólisis de la matriz extracelular y fenómenos de autoinmunidad. Existe una teoría metabólica que propone un denominador común a las anomalías moleculares que causarían supresión mitocondrial (con inhibición de la oxidación de la glucosa) en las células vasculares pulmonares y supondría la identificación de nuevos objetivos terapéuticos.

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

Hay pocos datos epidemiológicos fiables de HP. En países europeos se estima una prevalencia de HP de 150 por millón. La causa más frecuente son las enfermedades del corazón izquierdo, seguidas de enfermedades pulmonares, HAP y postrombótica.

La prevalencia de HAP se sitúa entre 15-60/millón. En el registro francés se estimó una incidencia de 2,4 casos/millón y año, las causas idiopática, familiar e inducidas por anorexígenos suponían el 39%; 3% y 9%, respectivamente, la otra mitad tenían comorbilidades causantes: conectivopatías: 15%, cardiopatías congénitas: 11%, hipertensión portal: 10% e infección VIH: 6,2%. El 75% se diagnosticó en clase funcional III-IV con PmAP: 55 ± 15 mmHg, con un retraso diagnóstico de 27 meses.

En el registro americano REVEAL, la edad media es de 51 años, con predominio de mujeres 3:1. La supervivencia para la HAP fue a los 1,3 y 5 años: 91%, 74%, 65%, respectivamente, similar a la del registro español.

Screening en poblaciones de alto riesgo: familiares de pacientes con HP hereditaria, infección VIH, enfermedades hepáticas, enfermedades cardíacas con-

génitas, hemólisis crónica, enfermedades del tejido conectivo. En pacientes con esclerodermia se realizó estudio prospectivo, DETECT, para pacientes asintomáticos (con más de 3 años desde el diagnóstico y con DLCO $<$ 60%) se estableció un algoritmo en dos escalones: paso 1: presencia de telangiectasias, anticuerpos anticentrómero, eje derecho en EKG y valores de DLCO y NT-proBNP: sensibilidad del 97%; paso 2: ecocardiografía; con esta aproximación solo escaparon al diagnóstico un 4% de pacientes con HP.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Un 21% de los pacientes tiene síntomas 2 años antes de llegar al diagnóstico: disnea, fatiga, dolor torácico (causado por desajustes entre la perfusión coronaria y la presión del VD), síncope (por arritmias, o ejercicio excesivo que conducen a un bajo gasto cardíaco), palpitaciones y edema periférico son los más comunes.

Ingurgitación yugular, reflujo hepato-yugular, edemas periféricos, auscultación con acentuación del componente pulmonar del 2º tono, galope S4. Signos de enfermedades hepáticas, telangiectasias orales, fenómeno de Raynaud, acropaquias (en CC o EPVO).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Electrocardiograma

Datos de hipertrofia de VD y eje derecho, presentes en el 80% de los pacientes, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico. Las arritmias, las más frecuentes, flutter y fibrilación auriculares ensombrecen el pronóstico, presente en estadios avanzados de la enfermedad.

Rx de tórax

Atenuación de las marcas vasculares en la periferia, engrosamiento de la arteria pulmonar principal a nivel hilar; en proyección lateral, disminución del espacio retroesternal causada por el ensanchamiento del VD.

TABLA 3. Estimación de probabilidad de HP por ecocardiografía.

| VPRT m/s | Otros signos de HP | Probabilidad de HP |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| ≤ 2,8 o no medible | No | Baja |
| ≤ 2,8 o no medible | Sí | Intermedia |
| 2,9-3,4 | No | Intermedia |
| 2,9-3,4 | Sí | Alta |
| > 3,4 | No requeridos | Alta |

Test de función pulmonar y estudio de sueño

Se detectan reducciones moderadas en TLC, FVC, DLCO. En pacientes con síndrome de CREST los valores de DLCO son inferiores a los de pacientes con esclerodermia sin HP. En la gasometría arterial la PaO₂ suele ser normal o ligeramente baja, aunque es frecuente la desaturación en ejercicio. En todos los pacientes con sospecha de HP se recomienda investigar síntomas nocturnos y si hay sospecha realizar poligrafía/oximetría nocturna.

Ecocardiografía

Se debe realizar a todos los pacientes con sospecha de HP. Permite excluir la existencia de cardiopatía izquierda, valvulopatías o cardiopatías congénitas y detectar hallazgos sugestivos de HP como dilatación de ventrículo y aurícula derechos con cámaras izquierdas normales. Nos permite calcular el valor de la PSAP por medio de la velocidad pico de la regurgitación tricuspídea (VPRT), índice de excentricidad del VI, posición y curvatura del septo interventricular y contractilidad del VD que puede medirse por diversos índices como el TAPSE (excursión sistólica del anillo tricuspídeo) y Tei. En la guía de la ERS/ERC se propone una estimación de la probabilidad de HP teniendo en cuenta la información de los datos ecocardiográficos (Tabla 3). El valor de la PSAP se obtiene por la evaluación de parámetros difíciles de medir con precisión, no es un indicador adecuado en la toma de decisiones terapéuticas, no tiene valor pronóstico y no sustituye al cateterismo cardíaco derecho (CCD) para el diagnóstico de HP. Valores entre 35-40 mmHg y existencia de síntomas implicarían practicar estudios más complejos.

Gammagrafía V/Q

Es el método de elección para descartar HPTC, sensibilidad del 95% y especificidad del 94-100%.

Resonancia magnética

De gran ayuda en la evaluación de la morfología, función del VD y también del gasto cardíaco, la evolución de estos parámetros puede ser útil en el seguimiento como test no invasivo.

TAC

Puede ofrecer diagnóstico de TEP y detectar la presencia de enfermedades parenquimatosas pulmonares subyacentes. El hallazgo de engrosamiento de los septos interlobulares, opacidades centrilobulares en vidrio deslustrado y adenopatías mediastínicas en paciente con HP nos debe hacer sospechar la posibilidad de EPVO como causa. En centros especializados el uso de angioTAC multidetector tiene unas altas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HPTC.

Análisis de laboratorio

Hemograma, hormonas tiroideas, función hepática; autoanticuerpos (ANA, anticardiolipina en lupus y anticuerpos anticentrómero y U3 RNP en esclerodermia), serología VIH. Estudio de trombofilia si se sospecha HPTC. Valores de BNP y NT-proBNP se han asociado a disminución de la supervivencia si > 180 y > 1.500, respectivamente.

Test de ejercicio de 6 minutos

Se correlaciona con parámetros hemodinámicos, clase funcional y supervivencia, < 380 m implica mal pronóstico. Se incluye en todos los ensayos terapéuticos para evaluar progresión y respuesta al tratamiento. Si el test de marcha es > 500 m, el test de esfuerzo con cicloergómetro permite detectar reducciones en el consumo máximo de O₂, umbral anaerobio y del end-tidal CO₂.

Cateterismo cardíaco derecho

Es necesario para confirmar el diagnóstico y establecer un pronóstico. Evaluación hemodinámica: PAP,

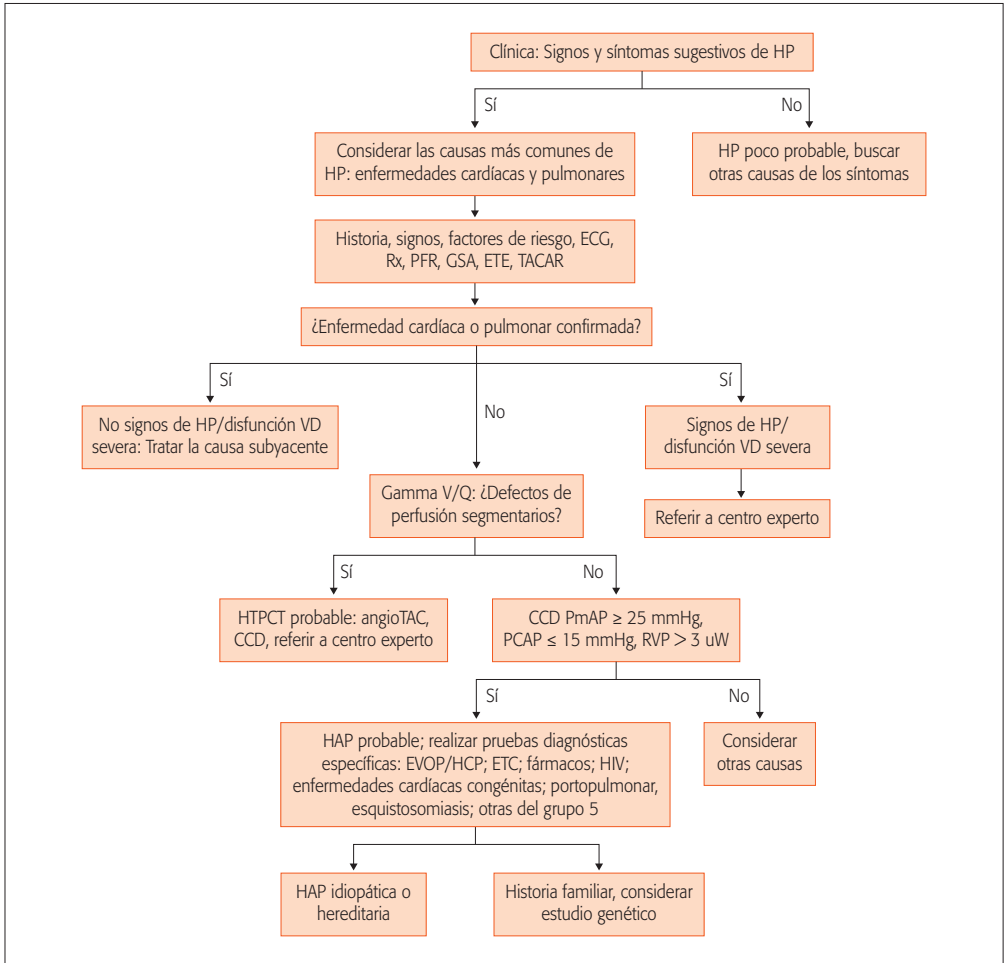


Figura 1. Esquema diagnóstico de hipertensión pulmonar.

RVP, gradiente transpulmonar diastólico, medición de presiones de llenado de cavidades izquierda y muy importante para poder diferenciar HAP de la hipertensión venosa pulmonar: PCAP y respuesta a sobrecarga de líquidos. Además nos permite mediciones de saturación de O₂ a distintos niveles para evaluar defectos septales y realizar el test de vasorreactividad. Este solo debe hacerse a los pacientes con HAP para identificar a los respondedores a los antagonistas del calcio. La positividad al test se define por disminución en PmAP \geq 10 mmHg; PmAP \leq 40 mmHg y no cambios o aumento del gasto cardíaco durante el test. Los fármacos de elección son óxido nítrico y epoprostenol, también se admiten adenosina e iloprost.

La medición de presión en aurícula derecha, índice cardíaco y saturación de O₂ venosa mixta son los mejores marcadores de la función del VD y son muy útiles en el pronóstico.

En pacientes con enfermedades del corazón izquierdo se debe evitar el CCD, es fácil identificar a aquellos que tienen fallo cardíaco con reducción de FE o severa afectación valvular pero menos en aquellos que cursan con insuficiencia cardíaca diastólica con FE de eyección preservada. La edad avanzada y presencia de comorbilidades como HTA, cardiopatía isquémica, ausencia de agrandamiento de AD, altas presiones sistólicas en arteria pulmonar y en la aurícula derecha y alto gasto cardíaco son buenas

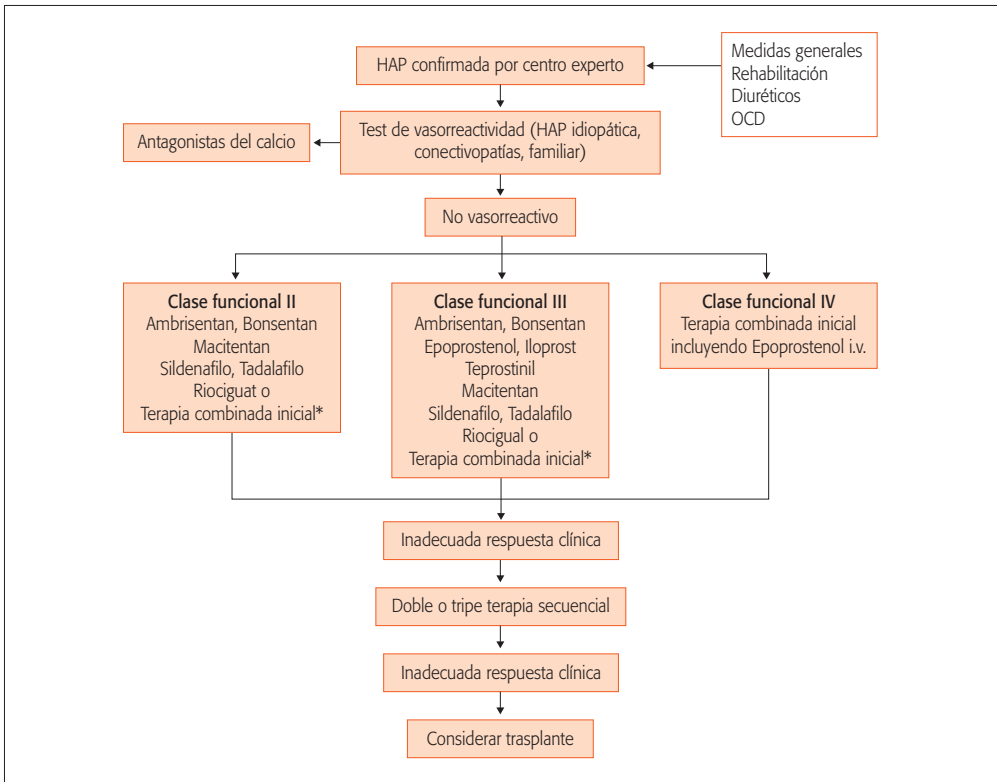


Figura 2. Algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar.

variables para diferenciar la hipertensión venosa pulmonar de la HAP.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

El tratamiento de la HAP ha ido evolucionando en complejidad y evidencia, incluyendo criterios de valoración de severidad y de respuesta al tratamiento.

Objetivos del tratamiento

Se considera que los objetivos del tratamiento se han conseguido si se logra:

- Mantener una clase funcional I-II de la NYHA.
- VD normal o casi normal en tamaño y función medido por ecocardiografía o RMN, ausencia de derrame pericárdico y área de aurícula derecha < 18-26 cm².
- Distancia recorrida en 6MWT > 440 m (380 en algunas guías).
- Niveles de BNP normales.

- Parámetros hemodinámicos: presión en aurícula derecha < 8 mmHg e índice cardíaco > 2,5 a 3 L/min/m².
- Test de esfuerzo cardiopulmonar con un pico de consumo de oxígeno > 15 ml/min/kg y equivalentes ventilatorios de CO₂ < 45 L/min.

Se recomienda una valoración multidimensional cada 3-6 meses para evaluar respuesta al tratamiento y el riesgo de empeoramiento o muerte del paciente.

El algoritmo terapéutico actual se muestra en la figura 2.

Recomendaciones generales y terapia básica

El embarazo se asocia a alta mortalidad y se aconseja su prevención aunque existen recientes publicaciones de embarazos con éxito en pacientes bien controladas.

Se recomienda rehabilitación y entrenamiento bajo supervisión que han demostrado mejoras en calidad de vida y en el test de marcha.

La oxigenoterapia domiciliar está indicada para mantener la saturación de O₂ por encima del 90%.

Los diuréticos, especialmente la espirolactona, pueden mejorar a los pacientes con fallo ventricular derecho. La digoxina se emplea en casos de cor pulmonale y fibrilación auricular.

La utilización de tratamiento anticoagulante específico no está basada en estudios controlados pero la predisposición de estos pacientes a eventos trombóticos, así como el fallo cardíaco, la vida sedentaria y el hallazgo de trombosis en las autopsias de estos pacientes favorecen su recomendación excepto en la hipertensión portopulmonar con varices esofágicas.

La anemia es común en pacientes con HTP (> 40% de pacientes) y se recomienda hacer búsqueda activa y tratamiento de la deficiencia de hierro.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO

El tratamiento vasodilatador pulmonar está indicado en los pacientes del grupo 1 y en los del grupo 4 no candidatos a tromboendarterectomía o con HP residual tras cirugía. En los estudios realizados siempre responden mejor las formas idiopáticas. No se considera indicado para los grupos 2 y 3.

Antagonistas del calcio

En los pacientes con un test de vasorreactividad agudo positivo, entre un 10 y un 15% de todos los casos, deben utilizarse antagonistas de los canales del calcio a dosis elevadas, nifedipino 120-240 mg/día y diltiazem 240-720 mg/día, pero solo en la mitad de ellos la respuesta es mantenida. Los efectos secundarios suelen ser hipotensión y edema periférico. Están indicados únicamente en HAP primaria, familiar y asociada a drogas en clase funcional I o II.

Los fármacos específicos para la HAP se clasifican según sus vías de acción en tres grandes grupos. Todos han demostrado mejoría en síntomas, capacidad de ejercicio y parámetros hemodinámicos y casi todos retrasan el tiempo hasta el deterioro.

1. Fármacos de la vía de la endotelina-1

La activación del sistema de la endotelina causa vasoconstricción y proliferación vascular, a través de la unión a las isoformas de receptores A y B en el mus-

culo liso. Los fármacos bloqueadores de los receptores de la endotelina han demostrado su utilidad en HAP idiopática y asociada a colagenopatías. Se administran por vía oral.

Ambrisentan: bloqueador selectivo del receptor de la endotelina A. Es poco hepatotóxico (0,8-3%). Puede producir edema periférico.

Bosentan: antagonista dual de los receptores de la endotelina. Es del que se dispone más experiencia. También se ha utilizado en niños y en pacientes con síndrome de Eisenmenger. Se metaboliza en el hígado y puede producir un aumento de la ALT hasta en un 10% de los casos, este efecto es dosis dependiente y reversible tras la interrupción. Requiere control mensual de la función hepática.

Macitentan: es un antagonista dual de los receptores de la endotelina, último fármaco aprobado de este grupo para pacientes en clase funcional II-III con HAP idiopática, asociada a colagenopatías y cardiopatías congénitas corregidas. Se asoció a anemia en un 4% de los casos.

2. Fármacos de la vía del óxido nítrico (NO) y GMP-cíclico (GMP-c)

La disminución de la síntesis de NO y de su señal a través de la NO guanilciclase soluble, el GMP-c, está involucrada en la patogénesis de la HAP aumentando el tono muscular y la proliferación vascular.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa V: mejoran la actividad del óxido nítrico endógeno, enlenteciendo la degradación del GMP-c al impedir la ruptura de este por la fosfodiesterasa V.

Sildenafil: dosis de 20 mg v.o./8 h. Existe también formulación i.v. Los efectos secundarios están relacionados con el efecto vasodilatador.

Tadalafil: es otro inhibidor con mayor potencia, que se administra 40 mg una vez al día. Se han realizado estudios en combinación con antagonistas de la endotelina con buenos resultados.

Estimulador de de la guanilciclase soluble (GCs): esta enzima GCs actúa como receptor del óxido nítrico, aumentando la síntesis de GMPc, potenciando el efecto del NO endógeno.

Riociguat: ha sido aprobado para el uso en la hipertensión pulmonar postembólica crónica. Su efecto secundario más importante es el síncope (4%). Está contraindicada su asociación a inhibidores de la fosfodiesterasa V por hipotensión.

3. Fármacos de la vía de la prostaciclina

La prostaciclina es un derivado del metabolismo del ácido araquidónico del endotelio vascular. Es un potente vasodilatador, inhibe el crecimiento de las células musculares lisas y la agregación plaquetaria.

Epoprostenol (prostaciclina sintética): se utiliza desde principios de los 80, es el tratamiento del que se dispone más experiencia clínica y más evidencia científica, habiendo demostrado en ensayos clínicos controlados una mejora en la supervivencia de los pacientes en clase funcional III y IV en pacientes con la forma primaria de la HAP y en las formas asociadas a esclerodermia. Las limitaciones mayores con esta droga son que tiene una vida media de 3 minutos y debe administrarse por un catéter central de forma continua con bomba de infusión. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor mandibular, cefalea, náuseas, enrojecimiento cutáneo, diarrea, que están relacionados con la dosis y suelen ser aceptablemente tolerados. El mayor riesgo lo supone la sepsis relacionada con el catéter (0,1-0,6/paciente y año) o el mal funcionamiento de este.

Iloprost inhalado: es un análogo de la prostaciclina con vida media de 20 minutos que se administra por vía inhalada. El mayor inconveniente proviene de su vida media corta por lo que debe inhalarse entre 6 y 12 veces al día. Los efectos secundarios más frecuentes son la tos y los síntomas ligados a la vasodilatación sistémica que produce.

Teprostitil: análogo sintético de la prostaciclina, con vida media entre dos y tres horas, por lo que se puede administrar por vía subcutánea en infusión continua. En el 85% de los casos produce dolor local en el punto de infusión, provocando hasta en un 8% la interrupción del tratamiento.

Beraprost: análogo de la prostaciclina oral solo aprobado en Japón y Corea.

Selexipag: agonista del receptor de la prostaciclina IP, con acción similar a la prostaciclina endógena pero químicamente distinto y con diferente farmacología. Un estudio de 1.156 pacientes ha demostrado un 39% de reducción de eventos negativos incluyendo mortalidad. Todavía no está aprobado para comercialización

No hay comparaciones uno a uno entre los fármacos por lo que la elección dependerá de las características del paciente, vía de administración, experiencia con el fármaco y coste.

Terapia combinada

La experiencia con terapia de combinación está aumentando. Se ha publicado un reciente metaanálisis que muestra una reducción de empeoramiento clínico con terapia combinada aunque no en mortalidad. Siempre que no se alcancen los objetivos de tratamiento descritos anteriormente, que incluyen alcanzar una clase funcional II y una casi normalización de índice cardíaco y BNP se debe iniciar terapia combinada secuencial. Un reciente estudio de tratamiento en combinación desde el inicio con ambrisentan y tadalafilo mostró un 50% de reducción de eventos adversos frente a la monoterapia por lo que la reciente guía europea plantea su uso desde el inicio en pacientes de alto riesgo.

INDICACIONES DE CIRUGÍA

Los pacientes en clases III y IV y aquellos que tienen mal pronóstico a pesar del tratamiento médico deben ser referidos para evaluación de trasplante bipulmonar o cardiopulmonar. Los pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva y con hemangiomatosis capilar tienen peor pronóstico y deben ser enviados para evaluación de trasplante desde el diagnóstico.

Otra posibilidad es considerar la septostomía atrial con balón, creando un *shunt* derecha-izquierda que descomprima las cavidades derechas, como paliativa o puente hasta el trasplante aunque debe ser evitada en estadios finales en pacientes con $\text{SaO}_2 < 85\%$ y presión en aurícula derecha < 20 mmHg.

TRATAMIENTO EN OTRAS FORMAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Superponible a la HAP idiopática en la asociada a enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas corregidas y en la inducida por tóxicos.

En los casos asociados a lupus y enfermedad mixta del tejido conectivo la terapia inmunosupresora puede ser útil. La anticoagulación conlleva un mayor riesgo de sangrado.

Los pacientes con hipertensión portopulmonar han sido excluidos de casi todos los estudios. Existen problemas con el bosentan por hepatotoxicidad.

Las recomendaciones para el tratamiento de HAP asociada a VIH son similares a las de la HAP idiopática junto con la terapia antirretroviral de alta intensidad. La supervivencia es del 70% a los 5 años. Se han descrito casos de remisión espontánea de la enfermedad. No se recomienda anticoagulación por riesgo de sangrado.

La enfermedad venooclusiva y la hemangiomatosis capilar pulmonar pueden presentar edema pulmonar con el tratamiento; el trasplante pulmonar se considera la terapia de elección.

Hipertensión pulmonar en pacientes con patología cardíaca y respiratoria (Grupos 2 y 3)

En la HP asociada a cardiopatía izquierda el tratamiento es el de la enfermedad subyacente, ya que no se han objetivado beneficios del tratamiento específico de HAP.

En los pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño, el tratamiento debe ser CPAP o ventilación no invasiva y si hiciera falta, oxigenoterapia. Los pacientes con EPOC raramente tienen cifras de presión arterial pulmonar por encima de 50 mmHg, si esto ocurre habrá que valorar si existen otras enfermedades asociadas. El diagnóstico mediante ecocardiografía de HP, es muchas veces poco fiable, sobreestimando las cifras en más del 50% de los casos. Aparte de los tratamientos habituales en la EPOC avanzada, no hay estudios que avalen el uso de fármacos específicos.

Hipertensión pulmonar tromboembólica (Grupo 4)

En la enfermedad tromboembólica crónica proximal la tromboendarterectomía es el tratamiento de elección, si las comorbilidades del paciente lo permiten (mortalidad quirúrgica del 5-7%). Es el único tratamiento capaz de curar una forma de hipertensión

pulmonar. Si los pacientes se consideran inoperables (en algunos centros hasta el 37%) o si persiste HAP > 25mmHg tras la intervención quirúrgica (hasta en un 17% de pacientes), el tratamiento de elección es el riociguat. El bosentan también ha demostrado efectos positivos. Se recomienda anticoagulación a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46: 903-75.
2. McLaughlin VV, Sanjiv J, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1976-97.
3. Haeck M, Vliegen HW. Diagnosis and treatment of pulmonary Hypertension. *Heart*. 2015; 101: 311-9.
4. McGoon MD, Benza RI, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial Hypertension. *Epidemiology and registries*. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(Suppl D): 51-9.
5. Ismail K, Roberts K, Manning P. OSA and pulmonary hypertension: Time for a new look. *Chest*. 2015; 147: 847-61.
6. Forfia PR, Trow TK. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2013; 34: 665-81.
7. Rich JD, Rich S. Clinical diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2014; 130: 1820-30.
8. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(Suppl): D60-72.
9. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry *Eur Respir J*. 2012; 40: 596-603.

Neumonía adquirida en la comunidad

J.J. Martín Villasclaras, A. Dorado Galindo, F. Páez Codeso, A. Domenech del Río

INTRODUCCIÓN

La neumonía es un proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar de origen infeccioso. Los microorganismos llegan al pulmón, la mayoría de las veces, por microaspiraciones de secreciones orofaríngeas, pero también pueden hacerlo por inhalación de aerosoles contaminados, vía hemática, por contigüidad o macroaspiración. Coincide con una alteración de nuestros mecanismos de defensa (mecánicos, humorales o celulares) o con la llegada excesiva de gérmenes que sobrepasan nuestra capacidad normal de "aclaramiento". Puede afectar a pacientes inmunocompetentes o inmunodeprimidos y puede ocurrir fuera del hospital o dentro de él (nosocomial), originando manejos y actitudes terapéuticas muy diferentes. Nosotros consideraremos las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) o extrahospitalarias en pacientes inmunocompetentes, incluidos los infectados por VIH (no SIDA), y en los capítulos siguientes se tratarán los otros tipos de neumonías.

La NAC está asociada a una considerable morbilidad y es la causa más común de mortalidad por enfermedad infecciosa en el mundo, lo que motiva que sociedades internacionales relacionadas con el problema publiquen, de manera periódica, recomendaciones o guías clínicas para facilitar su manejo y tratamiento⁽¹⁻³⁾.

La epidemiología de la NAC varía según la ubicación geográfica, el entorno médico y la población estudiada. Tiene variación estacional, predominando en los meses de invierno. La **incidencia** oscila entre 5 y 11 casos por cada 1.000 adultos y año en Europa y América del Norte

con una tasa anual de hospitalización de 3,6-8,5 por cada 1.000 personas, aumentando a 13,4 en los mayores de 65 años⁽⁴⁾. Esta incidencia está aumentando, es mayor en los hombres que en las mujeres y aumenta con la edad, encontrándose una mayor frecuencia de *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* y virus respiratorios en pacientes ≥ 65 años y *Mycoplasma pneumoniae* en < 65 años. El tabaquismo, la inmunosupresión y la presencia de comorbilidades se han establecido como otros factores de riesgo. En los pacientes con EPOC y en los HIV, se ha observado que la etiología de la NAC es similar a la de pacientes sin esta condición⁽⁵⁾.

Los **agentes etiológicos** que pueden causar NAC superan el centenar y cuatro o cinco de ellos son los responsables principales⁽⁶⁾. Varían según consideremos las NAC en pacientes ambulatorios, ingresados en planta o en la UCI, pero el *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo con diferencia el más frecuente en todas las series y el que conlleva mayor mortalidad⁽²⁾ (Tabla 1). Otros patógenos comúnmente identificados son: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *H. influenzae*, bacilos Gram-negativos y virus respiratorios^(4,5). No se identifican gérmenes en un 27-87% de los casos⁽⁵⁾. Los patógenos multirresistentes representan $\leq 20\%$ de las NAC y de estos, *S. aureus* y *P. aeruginosa*, son los más frecuentemente aislados. En un estudio europeo se identificaron en el 3,3-7,6% de los pacientes, siendo el *S. aureus* resistente a metilina (MRSA) el más común. Estos pacientes presentan neumonías más severas al ingreso y su prevalencia en UCI es mayor que en una sala de hospitalización convencional⁽⁵⁾. Los virus respiratorios se detectan en

TABLA 1. Etiología de la NAC⁽²⁾.

| Microorganismos | Comunidad (%) | Hospital (%) | UCI (%) |
|---------------------------------|---------------|--------------|---------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 14 | 25 | 17 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 16 | 6 | – |
| Virus | 15 | 10 | 4 |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | 12 | 3 | – |
| <i>Legionella</i> spp. | 2 | 3 | 10 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1 | 5 | 3 |
| Bacilos gramnegativos | – | – | 5 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | – | – | 5 |
| No identificados | 44 | 37 | 41 |

un tercio de las NAC de los adultos usando métodos moleculares⁽⁶⁾ y pueden causar una neumonía viral primaria o una neumonía bacteriana secundaria por los efectos del virus en las defensas del huésped. Hoy día preocupa la reciente aparición de virus emergentes como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS CoV) causado por un coronavirus y una nueva cepa de la gripe aviar, Influenza A H7N9⁽⁴⁾.

Algunos **datos epidemiológicos** como factores ambientales, laborales o del propio huésped, pueden ayudarnos al sugerir determinadas etiologías^(1,3,6) (Tabla 2). En nuestro país existen algunas diferencias regionales, observándose mayor incidencia de *Legionella* en el área mediterránea y de *Coxiella burnetti* en el norte.

Los datos de **mortalidad** de la NAC varían ampliamente entre los diferentes países. Una revisión de 46 estudios realizados en 11 países europeos encontró que la mortalidad de los pacientes hospitalizados y ambulatorios osciló entre el 4-48%. Estas diferencias siguen sin explicación y probablemente estén relacionadas con al aumento de mortalidad en los ancianos, con la presencia de comorbilidades, presencia de patógenos multirresistentes y elección de la antibioterapia. La vacunación previa (*influenza* y *neumococo*) se ha asociado con una reducción de la mortalidad⁽⁴⁾.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

Se basa en la presencia de fiebre, síntomas respiratorios variables y un infiltrado en la radiografía de tórax o cualquier otra técnica de imagen.

La **fiebre** aparece en la mayoría de los pacientes y suelen tener taquipnea y crepitantes en la auscultación; un tercio de ellos presentan signos de consolidación.

Los **síntomas respiratorios** son inespecíficos: tos, expectoración, disnea y dolor pleurítico son los más frecuentes. Los ancianos pueden tener menos síntomas o ser menos severos y no es infrecuente que se presenten como un cuadro confusional agudo. La clínica no permite establecer la etiología de una manera fiable, sin embargo en personas jóvenes y sin comorbilidades se han sugerido datos de neumonía "típica" (neumocócica) un inicio brusco, escalofríos, expectoración purulenta, dolor pleurítico, herpes labial y soplo tubárico. Una presentación más solapada, sin escalofríos, con tos seca o poco productiva y predominio de síntomas extrapulmonares (artromialgias, cefalea, vómitos, diarreas) con auscultación variable puede asociarse a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Coxiella* y virus. Las NAC por *Legionella* son más frecuentes en jóvenes sin comorbilidades, fumadores y con diarreas o afectación neurológica, siendo frecuente la hiponatremia, hiposfatemia y hematuria⁽²⁾.

La **radiografía de tórax**, posteroanterior y lateral, es imprescindible para establecer el diagnóstico, porque síntomas parecidos pueden apreciarse en bronquitis aguda y otras enfermedades no infecciosas. Las alteraciones radiológicas deben ser de nueva aparición y podemos observar una condensación alveolar única, parcheada (bronconeumonía) o infiltrados intersticiales. Aunque ni la radiología ni la clínica son útiles para conocer la etiología de la NAC, algunos

TABLA 2. Datos epidemiológicos y/o factores de riesgo relacionados con patógenos específicos en las NAC^(1,3,6).

| Condición | Patógeno |
|---|---|
| Exposición a aire acondicionado, estancias en hotel o cruceros en las dos semanas previas | <i>Legionella pneumophila</i> . |
| Residentes en asilos/residencias 3ª edad | <i>S. pneumoniae</i> , enterobacterias, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>P. aeruginosa</i> . |
| Residentes en prisiones | <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> . |
| Epidemia de gripe en la comunidad | Virus influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> . |
| Contacto con aves | <i>Chlamydia psittaci</i> . |
| Contacto con conejos | <i>Francisella tularensis</i> . |
| Contacto con animales de granja, productos de animales o gatas parturientas. | <i>Coxiella burnetti</i> . |
| Anciano | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , enterobacterias. |
| Alcoholismo | <i>S. pneumoniae</i> (incluido neumococo resistente), anaerobios, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> , enterobacterias, <i>M. tuberculosis</i> . |
| Diabetes mellitus | <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Legionella</i> . |
| EPOC/fumadores | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Moraxella catharralis</i> , <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> . |
| Bronquiectasias, FQ | <i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i> . |
| Obstrucción de la vía aérea | Anaerobios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> . |
| Esplenectomía | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> . |
| Enfermedad periodontal | Polimicrobiana (aerobios y anaerobios). |
| Alteración del nivel de conciencia | Polimicrobiana (aerobios y anaerobios). |
| Aspiración | Anaerobios, patógenos entéricos gramnegativos, neumonitis química. |
| Tratamiento antibiótico previo | <i>S. pneumoniae</i> resistente, enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i> . |
| Tratamiento prolongado corticoideo | <i>Legionella</i> , <i>Nocardia spp</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> . |
| Malnutrición | <i>P. aeruginosa</i> . |
| HIV + (estadio precoz) | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i> . |
| HIV + (estadio tardío) | Los de arriba más: <i>P. jirovecci</i> , <i>cryptococcus</i> . |
| ADVP | <i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>M. tuberculosis</i> , <i>P. jirovecci</i> , <i>S. pneumoniae</i> . |

ADVP: Adicción a drogas vía parenteral; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: Fibrosis quística; HIV: Virus de inmunodeficiencia humana.

hallazgos radiológicos pueden sugerir una etiología específica (tuberculosis, absceso), detectar procesos asociados (obstrucción endobronquial), o valorar la gravedad (afectación multilobar, derrame pleural). La disociación clínico-radiológica se ha observado en algunas neumonías "atípicas" y una radiografía normal puede verse en pacientes con *Pneumocystis jirovecci*, deshidratados, neutropénicos y en las primeras 24

horas de su instauración⁽⁷⁾. Los pacientes hospitalizados con sospecha de neumonía, pero con Rx de tórax negativa deben tratarse como tal y repetir la placa en 24-48 horas⁽¹⁾.

El **laboratorio general** nos ayuda a completar la valoración del paciente y a decidir si realizará el tratamiento ambulatorio o ingresado. Solicitaremos hemograma, bioquímica general con iones, perfil renal

y hepático y pulsioximetría; si la SpO_2 es $< 92\%$ o existen datos de severidad, es necesario hacer una gasometría arterial. En pacientes ambulatorios estas determinaciones son opcionales, recomendándose si existe enfermedad cardiorrespiratoria y a todos los que acuden al hospital.

Los **biomarcadores** más conocidos son la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), considerándose indicadores de inflamación con utilidad diagnóstica y pronóstica. La PCR se ha usado para diferenciar neumonías bacterianas con valores más altos, de las víricas o "atípicas" que tienen valores más bajos, y niveles elevados de ella se asocian a tasas más altas de fallos de tratamiento y mortalidad⁽⁸⁾. La PCT se produce como respuesta del huésped frente a la infección bacteriana pero no viral y su uso puede reducir el consumo de antibióticos sin aumentar la mortalidad⁽⁹⁾. Ambas tienen su mayor utilidad en el control evolutivo de la neumonía; la ausencia de una reducción significativa en su evolución sugiere la posibilidad de complicaciones y está asociada a peor pronóstico.

Diagnóstico microbiológico

Los estudios microbiológicos no son necesarios en los pacientes tratados de forma ambulatoria porque la antibioterapia empírica es casi siempre efectiva y solo se solicitan en estudios epidemiológicos y en los pacientes ingresados antes de recibir la antibioterapia y sin retrasar su aplicación. Fuera de los ensayos clínicos el diagnóstico microbiológico se obtiene en menos del 25% de los casos⁽¹⁰⁾. De manera habitual se cursan dos hemocultivos (frasco aerobio y anaerobio), esputo para tinción de Gram y cultivo, antigenuria de neumococo y *Legionella*, frotis nasofaríngeo si se sospecha virus gripal y en caso de derrame pleural toracocentesis para estudio del líquido.

1. Procedimientos no invasivos

Examen del esputo/aspirado bronquial

Es un procedimiento sencillo, rápido, barato y disponible en cualquier centro hospitalario. La muestra debe ser reciente y de buena calidad (< 10 células epiteliales y > 25 leucocitos polimorfonucleares/campo). En cultivos cuantitativos el punto de corte para diferenciar colonización de infección es de 10^6 UFC/mL. La utilidad del esputo y del cultivo es controvertida y variable, la presencia en una muestra teñida

de diplococos grampositivos lanceolados (en forma de grano de arroz) en un contexto clínico-radiológico consistente es muy sugestiva de neumonía neumocócica; sin embargo, un tercio de los pacientes no expectoran, no existen protocolos estrictos de recogida de muestras, la antibioterapia previa, el retraso en el transporte y procesamiento, la contaminación con la flora saprófita bucal, etc., reducen bastante su rendimiento y, en general, afectan poco a la decisión inicial de tratamiento. Pueden ser útiles si se sospecha un patógeno resistente o poco habitual y nos permite un diagnóstico específico mediante tinciones en caso de tuberculosis o neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o mediante **cultivo** si se aísla *Mycobacterium tuberculosis* o *Legionella pneumophila* aunque de forma más tardía.

Hemocultivos

El principal agente que se asocia con bacteriemia es el *Streptococcus pneumoniae*. Una reciente revisión de la literatura europea encontró que los veintidós artículos incluían la realización de hemocultivos en el manejo de la NAC⁽⁵⁾ y aunque son muy específicos y tienen valor etiológico y pronóstico, su positividad solo ocurrió en el 10-20% de los casos. Esta baja sensibilidad reducida a la mitad con la toma previa de antibióticos, hace que se discuta hoy día su relación coste-eficacia ya que la posibilidad de que induzca un cambio en la terapia antibiótica es muy pequeña, inferior al 2% en un estudio que incluyó a 760 pacientes⁽¹¹⁾.

Serología

Para que tengan valor debemos procesar muestras pareadas (fase aguda y convalecencia). Su mayor importancia es epidemiológica, pues los resultados son tardíos y poco útiles en el diagnóstico precoz. Las pruebas detectan anticuerpos séricos de tipo IgM e IgG y su utilidad radica en la seroconversión, es decir la elevación a 4 veces el título inicial, generalmente a los 21 días. Los agentes generalmente estudiados son *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Coxiella burnetii*.

Antígenos urinarios

La detección de antígenos en orina es muy sensible, específica, rápida (de pocos minutos a 2 horas) y está implantada de rutina en nuestros centros.

Mediante inmunocromatografía puede detectarse **antígeno neumocócico** hasta 4 semanas después del comienzo de la neumonía con una sensibilidad del 74% y una especificidad del 97,2% que mejoran al 79,3 y 99,3%, respectivamente, al usar los nuevos test de detección de antígeno capsular múltiple con 13 y 14 serotipos⁽⁴⁾. La detección del **antígeno de Legionella** serogrupo 1 con tratamiento térmico y concentración de la orina alcanza una sensibilidad de hasta el 80% y una especificidad del 100%⁽²⁾.

Líquido pleural

Hasta un 50% de las neumonías pueden complicarse con derrame paraneumónico y la toracocentesis es obligada siempre que sea posible. Realizaremos estudio bioquímico del líquido pleural (glucosa, proteínas, LDH, pH, ADA), recuento celular diferencial, tinción de Gram, Ziehl o Auramina y cultivo estándar aerobio y anaerobio, opcionalmente para micobacterias y hongos, así como detección de antígeno neumocócico y de ácidos nucleicos mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Técnicas de biología molecular

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica de amplificación de material genético que identifica fragmentos de ácidos nucleicos de los patógenos habituales en muestras de esputo, sangre, aspirado nasofaríngeo o líquido pleural (ADN neumocócico) y probablemente suponen la mayor novedad en el diagnóstico microbiológico de las infecciones. Son muy específicas, sus resultados no se influyen por la antibioterapia y tienen gran valor en aquellos microorganismos de cultivo difícil. Los antígenos víricos gripales (influenza A y B) pueden obtenerse de frotis nasofaríngeo y han cobrado importancia en los últimos años, recomendándose en épocas epidémicas. La detección antigénica de otros virus respiratorios se solicita solo en casos particulares. Existen test de PCR múltiples y en tiempo real que permiten la detección rápida de los microorganismos más habituales con gran sensibilidad y especificidad. Un estudio estableció la etiología microbiana de la NAC en el 39,1% de los pacientes por métodos convencionales que se incrementó al 65,2% con el uso adicional de test de PCR en tiempo real⁽¹³⁾. Otro estudio con 267 casos de NAC estableció la etiología en 4 de cada 5 casos con el auxilio de la PCR, siendo esta particularmente

útil en las infecciones virales; los principales agentes identificados fueron *S. pneumoniae* y virus (influenza seguido de *rhinovirus*) y un alto porcentaje de casos de copatogenicidad entre *S. pneumoniae* y virus *influenza* (31%) en los meses de invierno y primavera⁽¹⁴⁾. Son técnicas muy prometedoras que no se recomiendan de inicio y solo están disponibles en algunos centros.

2. Procedimientos invasivos

Broncoscopia flexible

Es el procedimiento más empleado de los invasivos. Disponemos de broncoaspirado convencional (BAS), lavado broncoalveolar (LBA), cepillo protegido y catéter protegido telescópado (Combicath®). Es la técnica de elección en la neumonía no respondedora porque puede aportar microorganismos no sospechados y diagnósticos alternativos (enfermedad pulmonar inflamatoria, neoplasias, etc.). Particularmente usada en inmunodeprimidos de cualquier origen, y para la detección de *P. jiroveci*, micobacterias, citomegalovirus, *Nocardia* y hongos. Se deben hacer cultivos cuantitativos para discriminar colonización de infección con puntos de corte en 10³ UFC/ml para el cepillo y catéter protegido, y 10⁴ UFC/ml para el LBA. La sensibilidad del cepillado bronquial protegido está entre el 54-85% con especificidad > 85%. El LBA es menos sensible pero con igual especificidad, siendo la técnica de elección en la búsqueda de *Pneumocystis* y de citomegalovirus. En casos seleccionados puede realizarse biopsia transbronquial.

Punción transtorácica

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es la técnica más específica de todas (100%) pues obtiene una muestra con casi nula posibilidad de contaminación por la flora saprófita de las vías aéreas superiores. Su sensibilidad es muy variable (33-80%). No se realiza en pacientes sometidos a ventilación mecánica y requiere personal entrenado. Sus complicaciones potenciales son la hemoptisis y el neumotórax. Junto a la punción transtraqueal son técnicas que en la práctica han dejado de usarse.

Biopsia pulmonar

Raramente se utiliza hoy día, considerándose ante problemas de diagnóstico diferencial por la sospecha de enfermedad no infecciosa.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD. CRITERIOS DE INGRESO

Escalas pronósticas

Tras el diagnóstico clínico de NAC es preciso evaluar su gravedad y para ello disponemos de las escalas pronósticas, modelos multivariantes que permiten establecer la probabilidad de muerte a los 30 días y en razón a ella considerar el lugar más adecuado para realizar el tratamiento (ambulatorio, hospitalización en planta o UCI). Las dos escalas más utilizadas son la escala PSI (*Pneumonia Severity Index*)⁽¹⁵⁾ y la CURB-65⁽¹⁶⁾ y esta por su simplicidad se ha impuesto a la primera; ambas están validadas.

La **escala CURB-65** es el acrónimo inglés de confusión, urea (> 7 mmol/L), frecuencia respiratoria (≥ 30 rpm), presión arterial (sistólica < 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg) y edad (≥ 65 años)⁽¹⁶⁾ (Tabla 3). Todas las variables son objetivas y la confusión se valora fácilmente en las tres esferas: tiempo, espacio y persona. Cada una de ellas se valora con un punto en un rango posible de 0 a 5 y se ha comprobado que la mortalidad a los 30 días es de 0,7, 2,1, 9,2, 14,5 y 40% para 0, 1, 2, 3 o 4 o más factores, respectivamente. Se recomienda el ingreso con una puntuación > 1 . Para uso ambulatorio se validó esta misma escala sin la determinación de la urea, la escala CRB-65, cuya probabilidad de muerte es de 1,2, 8,5 y 31% para 0, 1-2 y 3-4 puntos, respectivamente. La escala CURB-65 es más útil para identificar a los pacientes de riesgo más elevado.

La **escala PSI o de Fine** clasifica a los pacientes en 5 grupos según la puntuación obtenida tras la suma de 20 variables⁽¹⁵⁾ (Tabla 3). En razón a la probabilidad de muerte de cada grupo se aconseja: grupo I y II, tratamiento ambulatorio; grupo III, observación 24 horas en urgencias; grupo IV y V, ingreso hospitalario. Esta escala es especialmente útil para detectar pacientes con bajo riesgo de mortalidad que podrían tratarse de manera ambulatoria. Tiene como inconvenientes que necesita del laboratorio y debido al gran peso que tiene la edad y las comorbilidades, puede infravalorar la gravedad en sujetos jóvenes o sin enfermedades previas.

En ocasiones tendremos que evaluar situaciones no consideradas en las escalas pronósticas, como son valores de SpO_2 bajos ($< 92\%$), factores sociales que garanticen el cumplimiento del tratamiento y su segui-

miento o presencia de enfermedad neuromuscular, por lo que ante la duda de hospitalizar a un paciente siempre prevalecerá el buen juicio clínico del médico que le atiende.

Los niveles de proteína-C-reactiva y procalcitonina al ingreso mejora la escala CURB-65 en predecir el riesgo de complicaciones y sus niveles a los 3, 5 y 7 días han sido predictores independientes de mortalidad en un estudio⁽¹⁷⁾.

Criterios de ingreso en planta

Considerando las limitaciones de las escalas pronósticas y las recomendaciones actuales^(1,2), se aceptan los siguientes:

1. Puntuación con la escala CURB-65 > 1 o CRB-65 ≥ 1 .
2. Grupo de Fine III, que no evoluciona favorablemente tras 24 h de observación en urgencias y grupo IV-V.
3. Indicación social: el entorno familiar o social no garantiza el cumplimiento del tratamiento o su evolución.
4. Presencia de factores de riesgo no considerados en las escalas pronósticas: esplenectomía, patología neuromuscular o deformidad importante de la caja torácica, $SpO_2 < 92\%$ o afectación multilobar.

Criterios de ingreso en UCI

Aunque han aparecido varias escalas pronósticas para valorar el ingreso en la UCI (SMART-COP y SCAP por ejemplo), necesitan validación por lo que siguen vigentes los criterios ya validados de la ATS/IDSA, que lo considera si presenta cualquier criterio mayor o tres o más de los nueve criterios menores⁽¹⁾:

- **Criterios mayores:** 1) Necesidad de ventilación mecánica invasiva. 2) Shock séptico con necesidad de vasopresores.
- **Criterios menores:** 1) Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, 2) $PaO_2/FiO_2 \leq 250$, 3) Hipotensión que requiere líquidos intensivos, 4) Infiltrados multilobares, 5) Confusión o desorientación, 6) Uremia ($BUN \geq 20$ mg/dL), 7) Leucopenia ($< 4.000 /mm^3$), 8) Trombocitopenia ($< 100.000 /mm^3$), y 9) Hipotermia ($< 36^\circ C$). Una escala simplificada con la exclusión de las tres últimas variables, que son infrecuentes, tiene la misma predicción de mortalidad⁽¹⁸⁾.

| TABLA 3. Escalas pronósticas. | | | |
|--|---|-------------------------|-----------------------|
| ESCALA CURB-65⁽¹⁶⁾ | | | |
| Característica | | Puntuación | |
| Confusión (desorientación en tiempo, espacio o persona) | | 1 | |
| Urea sérica > 7 mmol/L | | 1 | |
| Frecuencia respiratoria > 30/min | | 1 | |
| TA sistólica < 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg | | 1 | |
| Edad > 65 años | | 1 | |
| CURB-65 | | CRB-65 | |
| Puntuación total | Mortalidad (%) | Puntuación total | Mortalidad (%) |
| 0 | 0,7 | 0 | 1,2 |
| 1 | 2,1 | 1-2 | 8,5 |
| 2 | 9,2 | | |
| 3 | 14,5 | 3-4 | 31 |
| ≥ 4 | 40 | | |
| ESCALA DE FINE⁽¹⁵⁾ | | | |
| Características del paciente | | Puntuación | |
| Factores demográficos: | | | |
| Edad en varones | | Nº de años | |
| Edad en mujeres | | Nº años – 10 | |
| Asilo o residencia | | +10 | |
| Comorbilidades: | | | |
| Enfermedad neoplásica | | +30 | |
| Enfermedad hepática | | +20 | |
| Insuficiencia cardíaca congestiva | | +10 | |
| Enfermedad cerebro vascular | | +10 | |
| Enfermedad renal | | +10 | |
| Hallazgos del examen físico: | | | |
| Estado mental alterado | | +20 | |
| Frecuencia respiratoria ≥ 30/min | | +20 | |
| Tensión arterial sistólica < 90 mmHg. | | +20 | |
| Temperatura < 35°C o ≥ 40°C | | +15 | |
| Pulso ≥ 125/min | | +10 | |
| Hallazgos del laboratorio/Rx: | | | |
| pH arterial < 7,35 | | +30 | |
| BUN ≥ 30 mg/dl | | +20 | |
| Sodio < 130 mmol/L | | +20 | |
| Glucosa ≥ 250 mg/dl | | +10 | |
| Hematocrito < 30% | | +10 | |
| PaO ₂ < 60 mmHg | | +10 | |
| Derrame pleural | | +10 | |
| Mortalidad a los 30 días según el grupo de riesgo | | | |
| Grupo de riesgo | Puntuación | Mortalidad (%) | |
| Grupo I | Si < 50 años y sin las comorbilidades reseñadas | 0,1 | |
| Grupo II | < 70 | 0,6 | |
| Grupo III | 71-90 | 0,9-2,8 | |
| Grupo IV | 91-130 | 8,2-9,3 | |
| Grupo V | > 130 | 27,0-29,2 | |

Una puntuación > 3 en la escala CURB-65 también se considera criterio de ingreso en UCI y un

ingreso tardío en la unidad está asociado a un aumento de la mortalidad⁽¹⁹⁾.

TABLA 4. Tratamiento empírico inicial recomendado para las NAC^(1,2,20).

| Lugar del tratamiento | Pauta | NE |
|---|---|-----|
| Grupo 1: Ambulatorio | | |
| Previamente sano | <ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina + macrólido^a; o Levofloxacin o moxifloxacin^b | I |
| Con comorbilidad/es | <ul style="list-style-type: none"> Levofloxacin o moxifloxacin; o Amoxi/clavulánico + macrólido^a | I |
| Grupo 2: Planta | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> β-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona, amoxi/clavulánico o ertapenem^c) + Macrólido^a; o Levofloxacin o moxifloxacin Si alergia a β-lactámicos y fluorquinolona: tigeciclina | I |
| Grupo 3: UCI | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> β-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona) + macrólido^a; o β-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona) + levofloxacin; o Si alergia a penicilina: levofloxacin + aztreonam. | II |
| Situaciones especiales: | | |
| Sospecha de anaerobios | <ul style="list-style-type: none"> Amoxi/clavulánico^d; o Piperacilina-tazobactam^f; o Clindamicina + β-lactámico (cefotaxima o ceftriaxona) | |
| Sospecha de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <ul style="list-style-type: none"> β-lactámico antipseudomona (piperacilina/tazobactam, cefepime, imipenem, meropenem) + ciprofloxacino o levofloxacin; o β-lactámico antipseudomona + aminoglucósido + azitromicina Si alergia a penicilina: sustituir β-lactámico por aztreonam. | III |
| Sospecha de CA-MRSA | <ul style="list-style-type: none"> Añadir linezolid o vancomicina. | III |
| Sospecha de virus Influenza A | <ul style="list-style-type: none"> Añadir oseltamivir | I |

CA-MRSA: *Staphylococcus aureus* metilicín resistente adquirido en la comunidad; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

NE: Nivel de evidencia; grado I: metaanálisis y revisiones sistemáticas en ensayos clínico aleatorizados (ECA) o ECA con diferentes grados de riesgo de sesgo; grado II: revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con diversos grados de riesgo de confusión; grado III: estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos), y grado IV: opiniones de expertos.

^aClaritromicina 10 días, azitromicina 3-5 días. ^bSi ha recibido antibióticos en los 3 últimos meses. ^cPuede resultar útil si ha recibido antibioterapia previa (experiencia limitada). ^dAmoxi/clavulánico a dosis altas: 2/0,2 g/8 horas. ^eSi existe cavitación se mantendrá hasta la resolución radiológica. ^fSi se sospecha resistencia a amoxi/clavulánico (uso reciente, hospitalización previa, centro de crónicos).

TRATAMIENTO

Antibioterapia empírica inicial

El tratamiento inicial de las NAC es empírico y dependerá de la gravedad del cuadro clínico, de la etiología más probable y de la resistencia local de los antibióticos. La elección de antibióticos incorrectos cuando no están indicados en pacientes ambulatorios puede promover el desarrollo de resistencias a los mismos. En Europa la resistencia del neumococo a la penicilina es del 8,4-20,7% y a la eritromicina oscila entre 14,7-17,1%⁽⁵⁾. Algunos datos clínicos pueden sugerir la presencia de neumococos resistentes a la penicilina: edad > 65 años, alcohólicos, comorbilidades médicas, inmunodeprimidos, contactos con niños en guarderías, ingreso reciente o tratamiento con beta-lactámicos en los 3 meses previos^(1,20); igualmente, tan-

das repetidas o tratamientos previos con macrólidos o fluoroquinolonas son factores de riesgo de resistencia neumocócica para ese antibiótico⁽¹⁾.

Se han establecido tres grupos bien definidos para tratar las neumonías: grupo 1 (domicilio), grupo 2 (hospitalización en planta) y grupo 3 (UCI)^(1,2). Cada grupo tiene diferente opción terapéutica (Tablas 4 y 5) y se recomienda iniciarlo en el lugar donde se realiza el diagnóstico y tan pronto como sea posible⁽²¹⁾, especialmente en los pacientes con sepsis severa o shock séptico donde iniciarlo en la primera hora conlleva una disminución de la mortalidad⁽²²⁾.

Estos aspectos generales no son aplicables a algunas situaciones clínicas especiales: **sospecha de anaerobios** (boca séptica, expectoración maloliente, antecedente de aspiración o pérdida de conciencia y radiografía con necrosis o cavitación), **sospecha de**

TABLA 5. Dosis y vías de administración de los antibióticos y antivirales en las NAC^(1,2).

| Antibiótico | Vía | Dosis |
|-------------------------|---------|------------------------|
| Amikacina | IV | 15 mg/kg/24 h |
| Amoxicilina | oral | 1 g/8 h |
| Amoxi/clavulánico | oral | 875/125 mg/8 h |
| Amoxi/clavulánico | oral | 2.000/125 mg/12 h |
| Amoxi/clavulánico | IV | 1.000-2.000/200 mg/8 h |
| Azitromicina | oral-IV | 500 mg/24 h |
| Aztreonam | IV | 2 g/6 h |
| Cefditoren | oral | 400 mg/12 h |
| Cefepima | IV | 2 g/12 h |
| Cefotaxima | IV | 1-2 g/8 h |
| Ceftriaxona | IV | 1-2 g/24 h |
| Ciprofloxacino | oral | 500-750 mg/12 h |
| Ciprofloxacino | IV | 400 mg/8-12 h |
| Claritromicina | oral | 1.000 mg/24 h |
| Claritromicina | IV | 500 mg/12 h |
| Clindamicina | oral | 300 mg/8 h |
| Clindamicina | IV | 600 mg/8 h |
| Ertapenem | IV | 1 g/24 h |
| Imipenem | IV | 1 g/8 h |
| Levofloxacino | oral-IV | 750 mg/24 h |
| Linezolid | oral-IV | 600 mg/12 h |
| Meropenem | IV | 1 g/8 h |
| Moxifloxacino | oral | 400 mg/24 h |
| Piperacilina-tazobactam | IV | 4-0,5 g/6-8 h |
| Tobramicina | IV | 6 mg/kg/24 h |
| Vancomicina | IV | 15 mg/kg/12 h |
| Antiviral | Vía | Dosis |
| Osetamivir | oral | 75 mg/12 h |

Pseudomonas aeruginosa (bronquiectasias, fibrosis quística, EPOC grave, uso frecuente de corticoides o antibióticos y malnutrición), y sospecha de *Staphylococcus aureus* metilicil resistente adquirido en la comunidad (CA-MRSA) (gripe previa, neumonía cavitada sin factores de riesgo para aspiración por anaerobios). La antibioterapia recomendada en estas situaciones se establece en la tabla 4.

Medidas generales

Todos los pacientes con NAC deben hacer reposo, tomar líquidos abundantes, tener una nutrición adecuada y tratamiento para la fiebre y el dolor torácico. Los pacientes ingresados deben recibir profilaxis antitrombótica y pueden requerir oxigenoterapia para mantener una $SpO_2 \geq 90\%$ (o $PaO_2 > 60$ mmHg), reposición de líquidos intravenosos, drogas vasoactivas, ventilación mecánica no invasiva o invasiva. Los corticoides pueden aportar beneficios en las NAC más graves en cuanto a supervivencia y recuperación funcional más precoz, reduciendo la mortalidad, necesidad de ventilación mecánica y estancia hospitalaria^(20,23).

Estabilidad clínica y tratamiento secuencial

La **estabilidad clínica** se alcanza cuando mantiene normalizados los signos vitales durante 24 horas ($T^a \leq 37,8^\circ C$, $FR \leq 24$ rpm, $FC \leq 100$ lpm, TA sistólica ≥ 90 mmHg y $SpO_2 \geq 90\%$ o la previa si es un paciente EPOC o recibe oxigenoterapia en casa), es capaz de tomar la medicación vía oral y tiene un estado mental normal o recupera el anterior⁽¹⁾.

El **tratamiento secuencial** es el paso de la anti-bioterapia parenteral a la vía oral, manteniendo los mismos niveles plasmáticos. Se realiza cuando se alcanza la estabilidad clínica, con el mismo antibiótico o grupo farmacológico y generalmente ocurre en los tres primeros días de iniciar el tratamiento antibiótico.

Alta hospitalaria

Se considera cuando el paciente alcanza la estabilidad clínica, no tiene otros problemas médicos que requieran hospitalización y dispone de un entorno adecuado para continuar el tratamiento. Tras la estabilización, la posibilidad de deterioro clínico grave es $\leq 1\%$ y la observación durante 24 horas más en el hospital no supone mayor beneficio, describiéndose el mismo número de reingresos y mortalidad a los 30 días en sujetos observados y no observados⁽²⁴⁾. Por otro lado, el alta con algún parámetro de inestabilidad está ligado a mayor número de reingresos o muertes⁽²⁵⁾. La movilización precoz y el uso de criterios objetivos para el tratamiento secuencial reducirán la estancia hospitalaria, sus costes y los riesgos asociados, iatrogénicos y de resistencias antimicrobianas⁽²⁶⁾.

Duración del tratamiento

En las neumonías leves-moderadas, los tratamientos cortos (≤ 7 días) respecto a los largos (> 7 días) han mostrado resultados similares en cuanto a curación clínica, mortalidad y erradicación bacteriológica y parece razonable tratar durante 5-7 días a los pacientes ambulatorios y a los ingresados con respuesta temprana al tratamiento⁽²¹⁾. Como recomendaciones para prolongar la antibioterapia se establecen: fiebre > 72 h, persistencia de más de un criterio de inestabilidad clínica, cobertura inicial inadecuada y aparición de complicaciones (p. ej: endocarditis o meningitis)⁽¹⁾. Otros factores a tener en cuenta en la duración del tratamiento son la gravedad de la neumonía, las comorbilidades del paciente, la presencia de bacteriemia, la evolución y el agente etiológico si se conoce^(1,2). Las neumonías causadas por *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* o las neumonías cavitadas requerirán de manera individualizada tratamientos más prolongados^(20,21).

ASPECTOS EVOLUTIVOS DE INTERÉS

Controles radiológicos

La resolución radiológica es más lenta que la resolución clínica y a veces puede empeorar a pesar de la mejoría sintomática. Los controles radiológicos dependerán de la evolución clínica; si es satisfactoria en pacientes ambulatorios, se hará un control a las 4-6 semanas de finalizar el tratamiento, y en pacientes hospitalizados puede adoptarse una postura parecida, no recomendándose su práctica sistemática al alta. Lo que es imprescindible en todos los casos es comprobar la "curación" radiológica de la neumonía.

La edad y la afectación multilobar son factores independientes en la normalización de la radiografía; solo el 25% de las NAC severas normalizan la radiografía a la semana y el 53% lo hacen a las 4 semanas; en pacientes mayores de 70 años la resolución radiológica fue del 35, 60 y 84% a las 3, 6 y 12 semanas, respectivamente, siendo más precoz en pacientes < 50 años, sin enfermedad pulmonar subyacente o con valores de PCR < 200 ⁽²⁷⁾. Resoluciones en pocos días nos deben sugerir edema pulmonar, sobre todo en pacientes ancianos. La persistencia de alteraciones radiológicas si no se acompaña de mejoría clínica o el empeoramiento clínico en el periodo de convale-

cencia nos debe alertar de la posibilidad de patología endobronquial subyacente.

Neumonía no respondedora

La mayoría de las NAC muestran mejoría clínica en las primeras 72 horas tras el inicio del tratamiento antibiótico. Se define NAC no respondedora a la persistencia o empeoramiento de los síntomas en esta fase inicial a pesar de tratamiento antibiótico correcto, en tanto que hablaríamos de NAC de lenta resolución a la persistencia de imágenes radiológicas a las 4-6 semanas⁽³⁾. Un 10-15% de los pacientes hospitalizados y hasta un 21% de los ambulatorios presentan una evolución insatisfactoria. Las NAC no respondedoras presentan 2 patrones bien definidos: **neumonía progresiva**, la que continua evolucionando con deterioro clínico, fallo respiratorio, necesidad de apoyo ventilatorio y/o shock séptico, generalmente en las primeras 72 horas y la **neumonía persistente**, aquella que se demora o no alcanza la estabilidad clínica en 72 horas^(1,20). La primera parece estar relacionada con la severidad de la infección primaria, mientras que la segunda se debería a acontecimientos secundarios, tales como sobreinfección nosocomial o exacerbación de las comorbilidades (Tabla 6). Si la antibioterapia inicial fue adecuada, lo más frecuente es una respuesta inadecuada del huésped más que una antibioterapia incorrecta o un microorganismo inhabitual. La etiología de la neumonía que no responde es infecciosa en el 40% de los casos, no infecciosa en el 15% e indeterminada en el resto⁽²⁾.

La **evaluación** de este problema clínico supone^(1,2,20):

1. Reevaluar los estudios microbiológicos iniciales.
2. Rehistoriar al paciente buscando factores de riesgo para gérmenes inhabituales o multirresistentes (viajes, animales domésticos, familiares con síntomas parecidos).
3. Exploraciones complementarias: ecocardiografía, TAC de tórax (derrame pleural, cavitación, tumores, absceso pulmonar, obstrucción endobronquial, neumonía organizada criptogénica), angioTAC (sospecha de tromboembolismo pulmonar).
4. Obtención de nuevas muestras microbiológicas con métodos no invasivos e invasivos y valorando como final el riesgo/beneficio de una biopsia pulmonar por minitoracotomía o videotoracoscoopia.

El **tratamiento** recomendado a la espera de los nuevos resultados debería incluir: un betalactámico antipseudomona (cefepime, imipenem, meropenem

TABLA 6. Patrones y etiología de las neumonías no respondedoras⁽¹⁾.

| | Precoz (< 72 h) | Tardía |
|-----------------------------|--|--|
| Neumonía progresiva | Severidad en presentación Patógeno resistente: - No cubierto - Sensibilidad inapropiada Infección a distancia: - Derrame paraneumónico/empiema - Endocarditis, meningitis, artritis Diagnóstico erróneo: - TEP, aspiración, SDRA, vasculitis | Sobreinfección nosocomial: - Neumonía nosocomial - Extrapulmonar Exacerbación de comorbilidades Enfermedad no infecciosa intercurrente: - TEP - IAM - Fallo renal |
| Neumonía persistente | Respuesta normal | Patógeno resistente: - No cubierto - Sensibilidad inapropiada Derrame pleural/Empiema Sobreinfección nosocomial: - Neumonía nosocomial - Extrapulmonar No infecciosa: - NOC - Diagnóstico erróneo: TEP, IC, vasculitis - Fiebre por fármacos |

SDRA: Síndrome del distrés respiratorio del adulto; NOC: Neumonía organizada criptogénica; IC: Insuficiencia cardíaca; TEP: Tromboembolismo pulmonar.

o piperacilina-tazobactam) más una fluoroquinolona intravenosa y tratamiento específico si se sospecha *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente o *Aspergillus*. Si no hay respuesta, el siguiente cambio terapéutico se hará de acuerdo con los resultados microbiológicos obtenidos y si estos son negativos y seguimos sin mejoría, se valorará la administración de corticoides ante la posibilidad de que sea una neumonía organizada criptogénica⁽²⁾.

Neumonía recurrente

Es la neumonía que aparece después de desaparecer la sintomatología y las alteraciones radiológicas. Las causas más frecuentes son: EPOC, bronquiectasias, cardiopatías, fibrosis quística e inmunodeficiencias. La reaparición en un mismo lóbulo obliga a descartar lesión endobronquial.

Riesgo cardiovascular

La NAC está asociada con un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares en relación con la hipoxemia, el estado protrombótico, la inflamación y factores del huésped y del patógeno⁽²⁸⁾ observándose en un reciente metaanálisis una incidencia del 14% de insuficiencia cardíaca, 5% de arritmias y 5% de síndrome coronario a los 30 días del diagnóstico de la neumonía⁽²⁹⁾.

Prevención

Las recomendaciones actuales para la prevención de las NAC nos permiten actuar de dos maneras:

- 1ª) Directamente contra los patógenos que la causan, mediante la **vacunación antineumocócica**, efectiva en la prevención de la neumonía neumocócica bacteriémica, y el **control medioambiental para la Legionella**. En la actualidad existen dos vacunas antineumocócicas: La vacuna polisacárida que contiene 23 serotipos de neumococos y la reciente vacuna conjugada que contiene 13 serotipos, produciendo una respuesta inmune mayor, de más duración y con efecto "booster" que ha demostrado ser eficaz en reducir el primer episodio de NAC en pacientes mayores de 65 años⁽³⁰⁾. Como esta última no incluye algunos serotipos incluidos en la vacuna polisacárida, en el momento actual se recomienda la administración de ambas en adultos mayores de 65 años con un intervalo de al menos 1 año entre ellas.
- 2ª) Indirectamente, modificando los factores de riesgo que facilitan las neumonías con el **abandono del tabaco** que disminuirá el riesgo de sufrir una NAC a la mitad en los 5 años siguientes a dejar de fumar, y la **vacunación antigripal**, efectiva para prevenir o atenuar la enfermedad viral.

BIBLIOGRAFÍA

- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(Suppl 2): S27-72.
- Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 543-58.
- Álvarez-Rocha L, Alós JI, Blanquer J, Álvarez-Lerma F, Garau J, Guerrero A, et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. *Med Intensiva* 2005; 29: 21-62.
- José RJ, Periseleris JN, Brown JS. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 212-8.
- Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33: 1065-79.
- Marrie TJ, Bartlett JG, Thomer AR. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. UpToDate; 2015 [consultado el 10 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
- Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Appl M, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med*. 2004; 117: 305-11.
- Schuetz P, Chiappa V, Matthias B, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 1322-31.
- Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009; 64: 587-91.
- Jiménez P, Calvo M. Diagnóstico microbiológico de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil Infect*. 2005; 22 (Supl 1): S32-38.
- Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adults patient admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest*. 2003; 123: 1142-50.
- Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendururi N. Systematic review and metaanalysis of urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by streptococcus pneumoniae. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2303-10.
- Mustafa MI, Al-Marzooq F, How SH, Kuan YC, Ng TH. The use of multiplex real-time PCR improves the detection of the bacterial etiology of community acquired pneumonia. *Trop Biomed*. 2011; 28: 531-44.
- Holter JC, Müller F, Bjørang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3 year prospective study in Norway. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:64.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997; 336: 243-50.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003; 58: 377-82.
- Zhydkov A, Christ-Crain M, Thomann R, Hoess C, Henzen C, Werner Z, et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 559-66.
- Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J*. 2014; 43: 842-51.
- Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the UCI in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010; 137: 552-7.
- File TM, Bartlett JG, Thomer AR. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. UpToDate; 2015 [consultado el 13 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
- Musher DM, Thomer AR. Community-acquired pneumonia. *New Engl J Med*. 2014; 371: 1619-28.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 165-228.
- Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 163: 519-28.
- Nathan RV, Rhew DC, Murria C, Bratzler DW, Houck PM, Weingarten SR. In-hospital observation after antibiotic switch in pneumonia: a national evaluation. *Am J Med*. 2006; 119: 512-7.
- Dagan E, Novack V, Porath A. Adverse outcomes in patients with community acquired pneumonia discharged with clinical instability from internal medicine department. *Scand J Infect Dis*. 2006; 38: 860-6.
- Carratalà J, García-Vidal C, Ortega L, Fernández-Sabé N, Clemente M, Albero G, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumo-

- nia: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 922-8.
27. Bruns AH, Oosterheert JJ, Prokop M, Lammers JW, Hak E, Hoepelman AI. Patterns of resolution of chest radiograph abnormalities in adults hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 983-91.
 28. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2015; 386: 1097-108.
 29. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med.* 2011; 8: e1001048.
 30. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal in adults. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1114-25.

Neumonía nosocomial

G. Pérez Chica, C. Lacarcel Bautista, M. López López

INTRODUCCIÓN

La neumonía nosocomial (NN), es la segunda infección más frecuente que presentan los pacientes hospitalizados⁽¹⁾. El diagnóstico muchas veces es difícil, lo que favorece un tratamiento inicial frecuentemente incorrecto que se asocia a una mayor mortalidad, larga estancia hospitalaria y mayores costes sanitarios⁽²⁾.

Dentro de las NN, la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es la complicación infecciosa nosocomial más frecuente entre los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. El incremento en la incidencia de NN causada por microorganismos multiresistentes causa también un incremento en la incidencia de tratamiento antibiótico empírico inapropiado que se asocia a un incremento en el riesgo de mortalidad de los pacientes, por tal motivo deben ser desarrolladas medidas de prevención que modifiquen los factores de riesgo en estas infecciones con la finalidad de disminuir la prevalencia e incidencia de las mismas⁽³⁾.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La NN es un proceso inflamatorio pulmonar de origen infeccioso, ausente en el momento del ingreso hospitalario, y que se desarrolla tras más de 48 horas de haber ingresado en el hospital. Se han utilizado los términos «de inicio precoz» para referirse a las NN que ocurren en las primeras 96 horas de estancia hospitalaria, y «de inicio tardío» a las NN que aparecen posteriormente. Se denomina NAV al subgrupo de NN que inciden en pacientes con ventilación mecánica, que

llegan a representar más del 80% de las neumonías adquiridas en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁽⁴⁾. Desde el año 2005 se añadió a esta clasificación otra entidad, la neumonía asociada a la asistencia sanitaria (NAAS o HCAP, por sus siglas en inglés), que hace referencia a aquellas neumonías que se desarrollan en pacientes ingresados en un hospital de agudos por más de 2 días en los 90 días anteriores al desarrollo de la neumonía; residentes en hospitales de enfermos crónicos o en residencias o asilos; receptores de medicación intravenosa, quimioterapia o cuidados de heridas en los 30 días anteriores y los atendidos en una clínica de hemodiálisis⁽²⁾.

Aun no existiendo datos precisos, la NN se presenta entre 3 y 7 casos/1.000 ingresos hospitalarios⁽²⁾. La necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con grave compromiso respiratorio incrementa la probabilidad de contraer una NAV entre un 9-27%, aumentando a medida que se prolonga esta terapia. La intubación contribuye enormemente a incrementar el riesgo de infección nosocomial en las vías aéreas inferiores y el 50% de neumonías ocurren en los primeros días de la intubación. El riesgo de presentar una neumonía se multiplica, de forma global, por más de 20 veces en pacientes que están recibiendo ventilación mecánica. Se ha estimado que en la primera semana de ventilación mecánica este riesgo es del 3%, disminuye al 2% en la segunda semana y se mantiene alrededor del 1% en la tercera semana de ventilación mecánica y posteriores. El riesgo de contraer una NN disminuye en aquellos

TABLA 1. Factores de riesgo para neumonía nosocomial.

| Factores intrínsecos | Factores extrínsecos |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades crónicas/comorbilidad subyacente: EPOC, otras enfermedades pulmonares, enfermedades del SNC, enfermedades neuromusculares, diabetes mellitus, insuficiencia renal, diálisis, sinusitis, tabaco y alcohol. • Alteración/depresión nivel conciencia • Traumatismos craneoencefálicos • Malnutrición (albúmina sérica < 2,2 g/dl) • Colonización anormal orofaríngea • Inmunosupresión | <ul style="list-style-type: none"> • Traqueostomía • Tratamiento aerosolterapia • Hospitalización prolongada (5 o más días) • Antibioterapia prolongada/inadecuada • Elevada tasa de resistencias a antibióticos en la comunidad o en la unidad de hospitalización • Tratamiento paciente: antisecretores, citostáticos, corticoides, sedantes del SNC • Nutrición enteral • Cirugía toracoabdominal complicada • Posición en decúbito supino • Transfusión de > de 4 U de hemoderivados • Sondas nasogástricas • Mal control de la infección: no lavarse las manos, no cambiarse los guantes, no aislar correctamente a los pacientes |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SNC: sistema nervioso central
Modificada Referencia 4.

pacientes que son sometidos a ventilación no invasiva⁽⁵⁻⁷⁾. La mortalidad atribuible a la NN/NAV oscila entre el 33-50%⁽²⁾.

PATOGENIA

La mayoría de las neumonías nosocomiales, y en particular la NAV, son producidas por la aspiración de microorganismos de la orofaringe, que en pacientes hospitalizados suelen ser fundamentalmente bacilos gram negativos a partir del 5º día del ingreso⁽⁸⁾. Esta aspiración de gérmenes colonizadores de la orofaringe o bien la fuga de microorganismos a través del balón del tubo orotraqueal (debida a una presión inadecuada del balón de aislamiento) es la ruta principal de entrada de bacterias a la tráquea⁽³⁾.

Para que se produzca una NN se requiere que se rompa el balance entre las defensas del huésped y la capacidad del microorganismo patógeno para invadir el tracto respiratorio inferior a favor de esta última. Esta ruptura se relaciona con el número y la virulencia de los microorganismos que accedan al tracto respiratorio inferior y las defensas mecánicas (epitelio ciliado y moco), humores (anticuerpos y complemento) y celulares (polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos con sus respectivas citoquinas) del huésped. Para que la infección respiratoria se desarrolle, debe existir, al menos, una de las tres condiciones siguientes: que un inóculo suficientemente grande alcance la vía respiratoria inferior

y supere las defensas del huésped, que esté presente un microorganismo de gran virulencia o que las defensas del huésped estén disminuidas. En la práctica, muchas veces existen simultáneamente más de una de estas condiciones^(2,3,5).

Otros mecanismos patogénicos, como la inhalación de aerosoles contaminados o bien la inoculación directa, suelen ser excepcionales, al igual que la diseminación hematológica o la translocación bacteriana a través de la pared del tubo digestivo.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de neumonía en pacientes ventilados y no ventilados presentan algunas similitudes. Así, puede ser común la presencia de factores de riesgo relacionados con el propio huésped como enfermedades crónicas, o de factores relacionados con el uso de antibióticos que pueden aumentar el riesgo de colonización de la orofaringe, y de factores que aumenten el riesgo de aspiración de secreciones orofaríngeas en el tracto respiratorio inferior⁽⁵⁾. La cirugía torácica o abdominal superior, entre otras prácticas, se han identificado como factores de riesgo en pacientes no ventilados. En pacientes en ventilación mecánica presentan una especial relevancia todos los aspectos relacionados con el cuidado de la vía aérea^(7,8). En la tabla 1 pueden apreciarse los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de NN y de NAV^(4,5).

ETIOLOGÍA

La etiología de las neumonías nosocomiales no es homogénea en todos los hospitales y varía dependiendo del tipo de hospital, de los factores de riesgo de la población atendida y de los métodos de diagnóstico empleados. La utilización de técnicas de diagnóstico más específicas, como el catéter telescópico y el lavado broncoalveolar (BAL), y la aplicación de cultivos microbiológicos cuantitativos ha permitido identificar con mayor seguridad los agentes causales de las infecciones respiratorias nosocomiales en poblaciones de riesgo como son los pacientes en ventilación mecánica. La mayoría de las NAV suelen ser producidas por bacterias de muy amplio espectro, pudiendo ser polimicrobianas, y raramente producidas por hongos o virus en pacientes inmunocompetentes. En las guías de la Sociedad Americana del Tórax y de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (ATS/IDSA)⁽²⁾ se diferencia entre neumonía precoz (ocurre durante los primeros 4 días de hospitalización) y tardía (la que sucede a partir del 5º día de su ingreso), con el objetivo de ajustar el tratamiento a la etiología más probable. Esta distinción teórica tiene la ventaja de definir 2 grupos etiológicos con diferentes patógenos e implicaciones terapéuticas⁽⁹⁻¹⁴⁾. Las NAV precoces suelen ser debidas a patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM). Estos microorganismos no suelen presentar dificultades en la elección de su tratamiento antibiótico, y la mayoría de pautas de tratamiento antibiótico empírico están compuestas por fármacos activos contra ellos. En los episodios de NAV tardíos característicamente la etiología está compuesta por microorganismos con un perfil de sensibilidad antibiótica diferente, y en muchos casos con resistencia a diversas familias de antibióticos. Entre estos patógenos nos encontramos episodios producidos principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), aunque también podemos encontrar otros bacilos gramnegativos⁽⁵⁾, dependiendo de la flora predominante en cada hospital. Esta distinción no ha quedado tan definida para los episodios de NN no asociados a ventilación mecánica. Sin embargo, en todos los casos de neumonía habrá que tener en cuenta los principales factores de selección de flora durante la estancia hospitalaria, como son el tratamiento antibiótico recibido previamente y el tiempo de

TABLA 2. Microorganismos aislados más frecuentes en NAV en España.

| NAV precoz (< 4 días) | | NAV tardía (> 4 días) | |
|-----------------------|--------|-----------------------|--------|
| <i>S. aureus</i> | 20,47% | <i>P. aeruginosa</i> | 23,86% |
| <i>P. aeruginosa</i> | 13,39% | <i>S. aureus</i> | 9,65% |
| <i>H. influenzae</i> | 12,60% | <i>K. pneumoniae</i> | 9,65% |
| <i>E. coli</i> | 8,66% | <i>A. baumannii</i> | 8,58% |
| <i>K. pneumoniae</i> | 4,80% | <i>E. coli</i> | 5,09% |
| <i>S. aureus</i> MR | 3,15% | <i>S. aureus</i> MR | 1,34% |

Modificado de referencia 12.

hospitalización previo al diagnóstico de la neumonía. Estos factores favorecen la selección y la colonización de microorganismos resistentes responsables de las infecciones pulmonares nosocomiales^(4,5).

Tal como se comentaba previamente, existen diferencias microbiológicas entre las NAV de inicio precoz y las de inicio tardío. No obstante, las frecuencias de aislamiento de los distintos gérmenes en la NAV y sus patrones de resistencia varían interhospitalariamente, así como con la población de pacientes, el tipo de enfermedad responsable del ingreso y la exposición previa a antibióticos, por lo que es necesario siempre conocer los datos referidos a nuestro centro de trabajo.

La participación de gérmenes meticilín resistentes (MR) en la NAV implica un peor pronóstico, con una mayor mortalidad y estancia media más prolongada, en parte por antibioterapia empírica inicial incorrecta y en parte por la capacidad de estos gérmenes de desarrollar resistencias a lo largo del tratamiento⁽²⁾.

La etiología de la NN y de la NAV que más frecuentemente se presenta en los centros hospitalarios españoles queda recogida en la tabla 2.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NN requiere una valoración exhaustiva de los casos ya que puede pasar desapercibida por la falta de datos clínicos específicos, o ser diagnosticada de forma errónea por aparición de infiltrados pulmonares o fiebre de origen extrarespiratorio.

En general, es importante identificar los factores que se asocian con la posibilidad de contraer NAV por microorganismos oportunistas y multiresistentes, pues tiene implicación en el tratamiento y el pronóstico.

Es posible que los factores de riesgo deban ser redefinidos, tal como se sugiere en algún trabajo más reciente⁽¹⁵⁾, y aunque esta aproximación sea válida, la distribución de microorganismos causales de NN varía de centro a centro, e incluso es diferente entre unidades del mismo hospital, por lo que los protocolos de tratamiento se han de adaptar a las circunstancias locales⁽⁴⁾.

Sin embargo, no hay un *gold standard* para el diagnóstico de la NN. Esto conlleva a que el proceso diagnóstico de la NN implique el uso de distintos puntos de apoyo de razonamiento clínico para intentar detectar la presencia de NN, así como para poder identificar los microorganismos responsables.

Diagnóstico clínico

En la NN, y en especial en la NAV, la combinación de diversos datos clínicos, como son la presencia de leucocitosis, fiebre, secreciones purulentas y la aparición de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax o extensión de los ya existentes, junto con un deterioro del intercambio gaseoso, serán los aspectos en los que se sustentarán los signos clínicos de sospecha de neumonía. La ausencia de secreciones purulentas hace menos probable el diagnóstico de neumonía hospitalaria, pues pocos patógenos, salvo *Legionella*, *Pneumocystis* y algún otro, cursan con infección pulmonar no purulenta. Sin embargo, aunque todos estos datos son sumamente sensibles, no son lo suficientemente específicos para confirmar el diagnóstico de neumonía, puesto que existen múltiples condiciones, en especial en el paciente crítico y con ventilación mecánica, que presentan los mismos signos y síntomas. Desde hace años, diferentes estudios han demostrado la escasa especificidad de los criterios clínicos en el diagnóstico de la NAV.

Debido a la falta de un método único, a principios de la década de los noventa Pugin y cols.⁽¹⁶⁾ propusieron un sistema de puntuación denominado el índice CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*) con la intención de predecir la probabilidad de presentar una NAV y que se detalla en la tabla 3. El resultado final de este *score* es una puntuación que tiene en consideración información sobre temperatura, recuento leucocitario, oxigenación, radiografía de tórax, cantidad y aspecto de las secreciones y cultivo de las secreciones traqueales. Aunque algunos de estos parámetros tienen cierto grado de subjetividad y otros no se pueden evaluar

TABLA 3. Escala de Puntuación del CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*).

| | Puntos |
|---|--------|
| Temperatura | |
| • $\geq 36,5$ y $\leq 38,4^{\circ}\text{C}$ | 0 |
| • $\geq 38,5$ y $\leq 38,9^{\circ}\text{C}$ | 1 |
| • < 36 o $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | 2 |
| Leucocitos | |
| • ≥ 4.000 y ≤ 11.000 | 0 |
| • < 4.000 o > 11.000 | 1 |
| Secreciones respiratorias | |
| • Ausencia de secreciones traqueales | 0 |
| • Secreciones traqueales no purulentas | 1 |
| • Secreciones traqueales purulentas | 2 |
| Hallazgos radiográficos | |
| • Sin infiltrado pulmonar | 0 |
| • Infiltrados parcheados o difusos | 1 |
| • Infiltrados localizados | 2 |
| Cociente PaO₂/FiO₂ | |
| • > 240 sin distrés respiratorio del adulto (SDRA) | 0 |
| • < 240 sin SDRA | 2 |
| Cultivo del aspirado traqueal | |
| • $< 10^4$ UFC o negativo | 0 |
| • $> 10^4$ UFC | 1 |
| • Tinción de gram positiva | 1 |
| Puntuación ≥ 6: neumonía asociada a VM probable. Puntuación < 6: neumonía asociada a VM poco probable. | |

Tomada de Referencia 16.

en el momento de intentar establecer el diagnóstico, el índice CPIS integra muchos de los parámetros que el clínico avezado tiene en consideración al evaluar un paciente con una posible NAV⁽⁵⁾. Una puntuación baja hace que el diagnóstico de NAV sea muy improbable y aumenta su posibilidad con puntuaciones mayores, considerándose como NAV a partir de una puntuación de 6. La puntuación de la escala CPIS se suele mantener estable en aquellos pacientes con NAV con peor pronóstico, y mejora a las 72 horas del inicio de antibioterapia en aquellos pacientes con NAV de curso favorable.

Diagnóstico microbiológico

Dada la inespecificidad del diagnóstico clínico en la NAV, además de los criterios clínicos de sospecha de infección respiratoria nosocomial, es aconsejable obtener muestras de las secreciones pulmonares para poder confirmar el diagnóstico e identificar el patógeno

responsable de la infección y así adecuar posteriormente el tratamiento antibiótico que se ha iniciado de forma empírica⁽⁵⁾, ya que en el diagnóstico etiológico de la NAV surge la duda de separar las bacterias que están colonizando las secreciones de aquellas que causan infección.

El estudio microbiológico de especímenes respiratorios con técnicas cuantitativas ayuda a separar la colonización de la infección, y su rendimiento depende del procedimiento utilizado para obtener material representativo de la vía respiratoria inferior. Los métodos para obtener el material del tracto respiratorio inferior para cultivos cuantitativos pueden ser no invasivos o invasivos.

Los procedimientos no invasivos comprenden el hemocultivo (se recomienda obtener 2 muestras), el aspirado traqueal, y el minilavado broncoalveolar o bien de forma invasiva mediante el empleo de broncoscopia (lavado broncoalveolar –LBA–, o cepillado bronquial por catéter telescópado –CBCT–).

El principal problema en la obtención de muestras respiratorias representativas de las vías respiratorias inferiores se presenta en los pacientes con una vía aérea artificial. Estos pacientes presentan generalmente un grado de colonización elevado en sus vías respiratorias superiores (tráquea y bronquios principales) que va a dificultar la interpretación de los resultados microbiológicos⁽⁵⁾.

No queda bien claro cuál es el método diagnóstico inicial de los pacientes con NAV, pero al menos es imprescindible que los cultivos sean como mínimo semicuantitativos, siendo deseable que sean cuantitativos. En este sentido, la cuantificación de la carga bacteriana no tiene bases científicas documentadas⁽¹⁷⁾; así, en el LBA y en el aspirado traqueal no está estandarizado el volumen diluyente, y además las técnicas utilizadas en la realización del LBA son diversas, con resultados dispares al repetir la prueba. Por ello, los puntos de corte por debajo de los recomendados no excluyen la existencia de neumonía, ya que dichos puntos únicamente representan probabilidad de neumonía⁽⁴⁾, siendo aceptado de forma global como diagnóstico de esta el crecimiento de $> 10^4$ UFC en el LBA $> 10^3$ en el CBCT y $> 10^6$ para los aspirados traqueales.

Por norma general, se prefiere comenzar por los aspirados traqueales con cultivos semicuantitativos como primera estrategia diagnóstica⁽¹⁸⁾, por su rapidez

para guiar inicialmente la antibioterapia. El papel de cultivos seriados traqueobronquiales semicuantitativos ha visto renovado su interés recientemente, ya que en un estudio prospectivo el empleo de cultivos seriados (2 cultivos semanales) detectaba hasta en un 83% los mismos gérmenes patógenos que posteriormente aparecieron en el LBA, con los mismos patrones de resistencia. De hecho, si el tratamiento de la NAV se realizaba de acuerdo con los resultados del aspirado traqueal seriado, en el 95% de los casos el tratamiento era el correcto, frente al 68% logrado en el caso de seguir las recomendaciones de las guías clínicas^(19,20).

Hemocultivos

En general son poco sensibles (menos del 20%), y en pacientes ventilados, alrededor del 8%. Sin embargo, y aunque un aislamiento positivo no confirma su origen pulmonar, está indicada la realización de hemocultivos en pacientes con sospecha de NAV, ya que tiene implicaciones pronósticas y los hemocultivos positivos se asocian más frecuentemente a infecciones por SARM⁽⁴⁾.

Biomarcadores

En años recientes se han empleado diversos biomarcadores con la intención de mejorar la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de NAV; entre los más estudiados destaca la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR) y la medida de niveles de sTREM-1 (*Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1*), siendo estos unos receptores pertenecientes a la familia de las gammaglobulinas, que se encuentran en la membrana celular de neutrófilos y monocitos maduros. Su expresión se activa intensamente en respuesta a la infección por bacterias u hongos. Aunque los datos publicados inicialmente con el sTREM-1 fueron prometedores, con sensibilidades y especificidades de cerca del 100%, posteriormente no han sido confirmados en estudios sucesivos⁽²¹⁾. En relación con la PCR y la PCT, se valoró su utilidad diagnóstica en un estudio realizado con 44 enfermos. La determinación de PCT mostró una sensibilidad del 78% y una especificidad del 97%, mientras que los valores de la PCR fueron de 56 y 91%, respectivamente^(4,22).

En la figura 1 queda reflejado un algoritmo diagnóstico de la NN/NAV/NAAS que incluye criterios clínico-radiológicos, biológicos y microbiológicos.

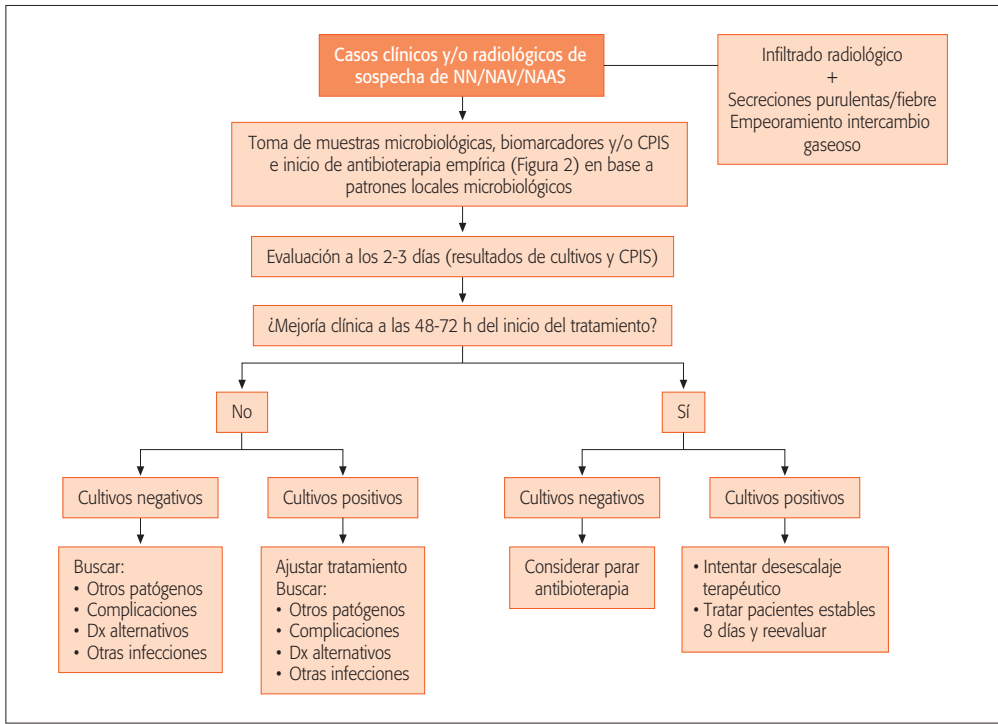


Figura 1. Estrategia de manejo del paciente con sospecha de NAV/NN/NAAS (Modificado de referencia 2).

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Recomendaciones generales⁽²³⁾

Un aspecto fundamental ante la sospecha de encontrarnos con una NN/NAV/NAAS es asegurar que el tratamiento inicial sea apropiado y adecuado. El tratamiento empírico apropiado se refiere al uso de un antibiótico al que el/los posible/s microorganismo/s etiológico/s sea/n sensible/s, y el término de tratamiento adecuado es el uso de un antibiótico apropiado a las dosis correctas, con buena penetración al sitio de la infección y, cuando esté indicado, en combinación.

Las normas generales del tratamiento se basan en tres puntos fundamentales:

- El tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible, ya que el retraso en el mismo se asocia a un peor pronóstico de la NAV, al igual que en otras formas de sepsis⁽²⁴⁾.
- El tratamiento suele ser empírico inicialmente, y modificado según los resultados de las pruebas microbiológicas solicitadas. Por tanto, es imprescindible que la antibioterapia inicial tenga en cuenta

las posibilidades de gérmenes MR, para después ir escalando el tratamiento según cultivos. Es importante reseñar que las NAV tratadas de forma incorrecta inicialmente se asocian a una mayor mortalidad y estancia media, aunque posteriormente se modifique la antibioterapia de forma correcta⁽²⁵⁾.

- Por otra parte, si bien es imprescindible cubrir todo el espectro de patógenos inicialmente, el uso indiscriminado de antibióticos se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de resistencias, por lo que hay que ajustar el tratamiento en base a los resultados de la microbiología a las 72 horas de inicio del mismo. Con el fin de implementar un tratamiento empírico apropiado, es de vital importancia conocer la microbiología propia del hospital y de cada unidad de hospitalización y seguir las recomendaciones de las guías de tratamiento que han sido elaboradas por las sociedades científicas en este campo⁽⁴⁾. En base a estas premisas, las guías clínicas recomiendan el manejo terapéutico de estos pacientes en el algoritmo que se refleja en la figura 2.

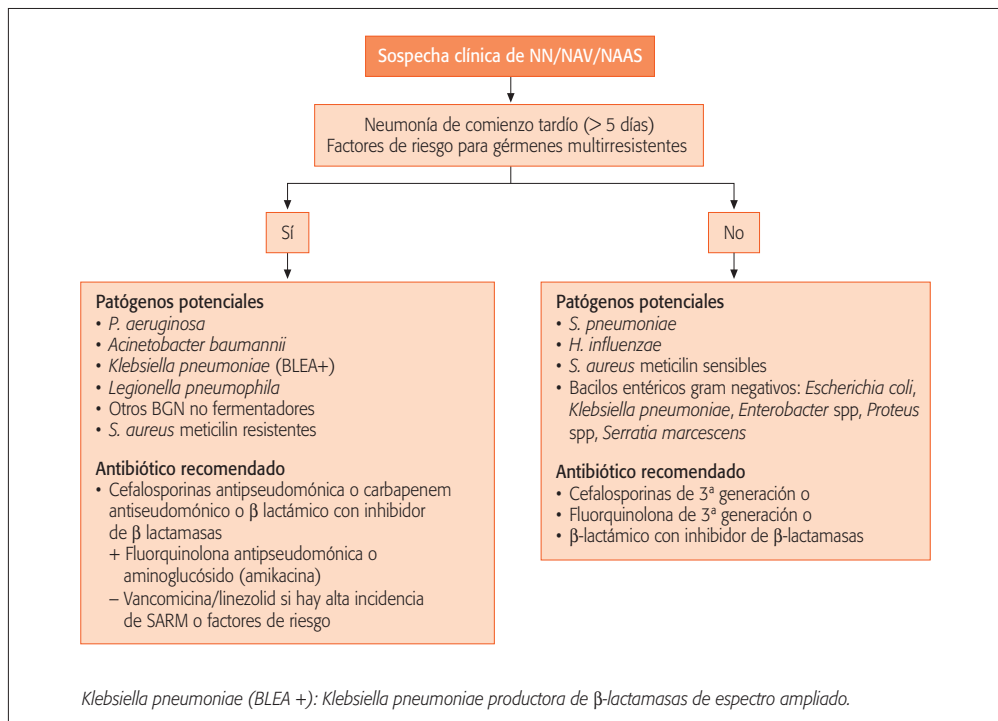


Figura 2. Algoritmo para el inicio de la antibioterapia empírica inicial en la NAV/NN (Modificado de referencia 2).

Estrategia de manejo antibiótico

Como ya se ha comentado previamente, la clave del tratamiento empírico de la NAV se basa en el momento de su aparición (NAV de inicio precoz o de inicio tardío) y la posibilidad de colonización previa por gérmenes MR, así como la presencia de factores de riesgo para infección por microorganismos potencialmente multirresistentes (MMR). En pacientes con NN de inicio temprano y sin factores de riesgo para MMR se deben cubrir patógenos que son generalmente de origen comunitario y con baja probabilidad de multirresistencias. Por el contrario, los pacientes con NN de origen tardío o con presencia de factores de riesgo para MMR deben recibir tratamiento empírico inicial de amplio espectro, y en combinación, para garantizar la cobertura de la mayoría de microorganismos causales en este grupo de enfermos, donde habrá que iniciar el tratamiento empírico con un carbapenem con actividad antipseudomónica, piperacilina-tazobactam, cefepima o ceftazidima combinado con un segundo fármaco antipseudomónico (ciprofloxacino o aminoglucósido), y se debe considerar vancomicina o linezolid si existe

riesgo de SARM. Cuando se disponga de la etiología se podrá reducir el tratamiento si no existe SARM⁽²⁶⁾. El uso del tratamiento combinado tiene como objetivos buscar la sinergia entre diferentes grupos de antibióticos, ampliar el espectro para asegurar un tratamiento apropiado contra microorganismos gramnegativos, y evitar el desarrollo de resistencias. Tanto la dosis antibiótica como los intervalos recomendados se muestran en la tabla 4^(4,23).

Por otra parte, en el momento de decidir cuál es el antibiótico, tan importante como conocer su espectro de actuación es fundamental conocer las características farmacodinámicas y farmacocinéticas, y que el mecanismo de acción de ciertos antibióticos puede afectar a su dosificación, eficacia y toxicidad. Por ejemplo, agentes antimicrobianos como los aminoglucósidos o las fluorquinolonas son bactericidas de un modo dosis dependiente, eliminando más microorganismos conforme se aumenta su concentración tisular, mientras que otros antibióticos, como los β-lactámicos o la vancomicina, actúan de modo tiempo-dependiente, de manera que su efecto es

TABLA 4. Antibióticos utilizados frecuentemente en la NN/NAV/NAAS.

| | Dosis |
|---|------------------|
| Cefalosporinas de 3ª generación | |
| • Cefotaxima | 2 g i.v./8 h |
| • Ceftriaxona | 2 g i.v./24 h |
| Cefalosporinas antipseudomónicas | |
| • Cefepima | 2 g i.v./6-8 h |
| • Ceftazidima | 2 g i.v./8 h |
| β-lactámicos + inhibidores de β-lactamasas | |
| • Piperacilina/tazobactam | 4,5 g i.v./6 h |
| Aminoglucósidos | |
| • Gentamicina | 7 mg i.v./kg/d |
| • Tobramicina | 7 mg i.v./kg/d |
| • Amikacina | 20 mg i.v./kg/d |
| Fluorquinolonas antipseudomónicas | |
| • Levofloxacinó | 500 mg/12 h* |
| • Ciprofloxacino | 400 mg i.v./8 h |
| Carbapenem | |
| • Imipenem | 500 mg/6 h |
| • Meropenem | 500 mg-1 g/6-8 h |
| Vancomicina | 15 mg/kg/12 h |
| Linezolid | 600 mg/12 h |

*Administrar esta dosis 3 días y luego continuar con 500 mg cada 24 horas.

mayor cuanto más tiempo están por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Otra diferencia estriba en la existencia del efecto postantibiótico (EPA), que consiste en la posibilidad de mantener el efecto bactericida aun cuando la concentración tisular sea menor de la CMI; este EPA está demostrado en las infecciones por gramnegativos para los aminoglucósidos y las fluorquinolonas, y no existe para los β-lactámicos, salvo para los carbapenemes (imipenem y meropenem), que han demostrado tener EPA para las infecciones por *P. aeruginosa*(23)

Una estrategia utilizada actualmente en la práctica clínica, que además es el objetivo de varios estudios, es la conocida como terapia de desescalamiento o de reducción, consistente en la reducción del espectro o del número de antibióticos basándose en los resultados de los cultivos microbiológicos. Esta estrategia ha conseguido en varios estudios una disminución en el uso de antibióticos, sin un incremento significativo en la tasa de recurrencias o mortalidad.

Respuesta al tratamiento empírico

Una vez los resultados microbiológicos están disponibles, se puede modificar el tratamiento empírico si se aíslan patógenos resistentes o inesperados en un paciente que no responde al tratamiento. Por otro lado, si no se aíslan patógenos o son sensibles a antibióticos de espectro más reducido, estos se pueden reducir o incluso retirar(4).

Patrón normal de resolución

La mejoría clínica se manifiesta generalmente en las primeras 48-72 horas de tratamiento; por tanto, la pauta antimicrobiana no debe cambiarse durante este periodo, a menos que se observe deterioro progresivo o los cultivos iniciales así lo indiquen.

Los cultivos seriados de muestras respiratorias permiten establecer la respuesta microbiológica. Se puede definir erradicación, superinfección, infección recurrente y persistencia microbiana(4). Es aconsejable repetir los cultivos microbiológicos 72 horas después de iniciar el tratamiento, ya que hay buena correlación entre fracaso clínico y aislamiento de patógenos a concentraciones significativas en el seguimiento(26).

La evolución radiológica tiene un valor limitado. Un deterioro radiológico inicial es común, especialmente en pacientes con bacteriemia u organismos altamente virulentos. Además, la mejoría radiológica suele ser más lenta que los parámetros clínicos. Sin embargo, un aumento superior al 50% del tamaño del infiltrado a las 48 h, con afectación multilobar, cavitación o derrame pleural significativo, debe considerarse un signo de alerta(2). Junto con la microbiología, los parámetros más fiables para definir la resolución de la NN son el recuento leucocitario, la oxigenación y la temperatura central. En pacientes con tratamiento inicial adecuado, estos parámetros mejoran durante la primera semana de tratamiento(27). También existe una buena correlación entre la evolución del *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) (Tabla 3) en los primeros 3 días de tratamiento con respecto a la adecuación del tratamiento empírico y la supervivencia.

La determinación seriada de biomarcadores como la PCR y la PCT, puede ayudar en la toma de decisiones sobre las modificaciones del de interrumpir o modificar el tratamiento antimicrobiano. En concreto, la PCT sérica ayuda, junto con los parámetros clínicos, a detectar la respuesta al tratamiento en la NN, y además podría ser útil en el desescalamiento o suspensión

del tratamiento antibiótico^(4,26). Se ha propuesto definir la falta de respuesta al tratamiento empírico según alguno de los siguientes criterios en las primeras 72 horas de tratamiento: 1) sin mejoría de la oxigenación o necesidad de intubación traqueal; 2) persistencia de fiebre o hipotermia junto con secreciones purulentas; 3) aumento de infiltrados radiológicos pulmonares \geq 50%, o 4) aparición de shock séptico o disfunción multiorgánica. Esta definición, sin embargo, está pendiente de validación clínica.

En cuanto a la duración del tratamiento, parece lógico intentar utilizar pautas de antibióticos lo más cortas en el tiempo con la máxima eficacia, intentando de esta forma disminuir la exposición de las bacterias a antibióticos de forma innecesaria, y de este modo prevenir el desarrollo de resistencias antibióticas⁽²³⁾.

Tradicionalmente, la duración del tratamiento antibiótico era de entre 7 y 10 días para las neumonías nosocomiales tempranas, que son causadas por microorganismos generalmente sensibles y de origen comunitario. Para las neumonías tardías, las recomendaciones consideraban tiempos de tratamiento de hasta 21 días en pacientes infectados con algunas bacterias multirresistentes como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Sin embargo, en la práctica clínica actual la duración del tratamiento está siendo acortada, basándose en estudios clínicos. Un importante estudio multicéntrico, publicado por Chastre y cols.⁽²⁸⁾, evaluó de forma prospectiva, aleatorizada y doble ciego, dos pautas terapéuticas diferentes en pacientes con NAV, una de 8 y otra de 15 días. Aunque no hubo diferencias en mortalidad, se apreció que los pacientes con neumonía por bacilos gramnegativos no fermentadores, incluyendo *Pseudomonas*, y tratados durante 8 días presentaron una mayor recurrencia comparados con los tratamientos durante 15 días. Actualmente se recomienda la pauta de 8 días en todos los casos, excepto en neumonía por bacilos gramnegativos no fermentadores, en que se mantiene durante 15 días⁽⁴⁾. El esquema terapéutico queda alargado a un mínimo de 14 días en caso de neumonías tardías, sobre todo las provocadas por bacterias multirresistentes, tanto gramnegativas (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) como grampositivas (SAMR)^(4,5).

Las pautas en el caso de neumonía nosocomial en el paciente no ventilado no difieren del paciente ventilado⁽⁵⁾.

PREVENCIÓN

Tal vez sea este el campo de la neumonía nosocomial donde más se ha avanzado en los últimos años. El conocimiento de la etiopatogenia de la neumonía nosocomial permite establecer unas pautas preventivas que van orientadas a reducir la colonización orofaríngea, reducir el inóculo (especialmente en NAV), reducir la contaminación cruzada proveniente de otros pacientes o del medio ambiente y evitar la transmisión de patógenos a través de aerosoles. También la colonización orofaríngea por patógenos multirresistentes puede reducirse mediante la disminución de la transmisión cruzada de microorganismos entre pacientes a través del personal sanitario, y con menor presión antibiótica. Los métodos de barrera, y especialmente el programa de lavado de manos con soluciones alcohólicas, se muestran útiles en la disminución de los episodios de neumonía. En los pacientes no intubados se debe tener la precaución de que la ingesta se realice con la cama incorporada, evitando la aspiración, e incentivar la fisioterapia respiratoria, especialmente en pacientes postoperados, son actividades preventivas relevantes. Además de lo reseñado, existen una serie de medidas específicas en el paciente sometido a ventilación mecánica⁽²⁹⁾, que han demostrado disminuir el riesgo de desarrollo de NAV:

Medidas referidas a la intubación y a la VM

Debe siempre evitarse la intubación y la reintubación, siendo preferible siempre el empleo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y, en caso de ser precisa la VM, utilizar la vía orotraqueal para la intubación y el sondaje orogástrico. En aquellos pacientes en los que se prevea que la VM va a prolongarse $>$ 72 horas, se recomienda el drenaje de las secreciones subglóticas. Del mismo modo, se recomienda el cambio del circuito del ventilador en cada paciente, y siempre que aparezcan impurezas en el mismo, y cambiar el humidificador cada 5-7 días.

La disminución de la colonización orofaríngea puede realizarse mediante lavado de la cavidad oral con clorhexidina en pacientes en ventilación mecánica, y de hecho forma parte de la rutina de cuidados de los pacientes con vía aérea artificial.

Los protocolos que se asocian a menor tiempo en ventilación mecánica, como los protocolos de *weaning*,

o los que eviten su uso invasivo en caso de ventilación mecánica no invasiva para pacientes seleccionados, expondrán durante menos tiempo al paciente al riesgo de la vía aérea artificial⁽⁵⁾.

Estrategias referidas a la posición

Se recomienda siempre intentar mantener al paciente en decúbito supino con el cabecero de la cama elevado 45° siempre que sea posible, o lo más cercano a esa inclinación. Se prefiere siempre el empleo de nutrición enteral frente a la parenteral, para disminuir las complicaciones derivadas de la segunda, como focos infecciosos y la dislocación de la flora intestinal.

Estrategias de descontaminación

Actualmente, no hay evidencia que apoye el empleo de antibioterapia profiláctica, o el empleo de fármacos para conseguir la descontaminación de la cavidad oral^(23,29).

BIBLIOGRAFÍA

- Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España 2015 (EPINE). Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; 2015. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/descargas>
- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 388-416.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 867-903.
- Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, et al. Normativa SEPAR: Neumonía nosocomial. *Arch. Bronconeumol.* 2011; 47: 510-20.
- Díaz E, Martín Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31: 692-8.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Monserrat V, Bellm L, Redman R, et al; VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiological and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest.* 2002; 122: 2115-21.
- Rello J, Díaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2544-51.
- Kieninger AN, Lipsett PA. Hospital-acquired pneumonia pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Surg Clin North Am.* 2009; 89: 439-61.
- Chastre J, Fagon J. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 867-903.
- Koultenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Vioan J, et al.; for the EU-VAP/CAP Study Group. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med.* 2009; 37: 2360-8.
- Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(Suppl 1): S81-7.
- Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC. Estudio Nacional de vigilancia de la infección nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Disponible en: http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/ENVIN_UCI_Informe_2014.pdf.
- Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 1533-9.
- Díaz E, Lorente L, Vallés J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2010; 34: 318-24.
- Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Antonio Martínez J, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 945-52.
- Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew RD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 1121-9.
- Fujitani S, Yu VL. Quantitative cultures for diagnosing ventilator-associated pneumonia: A critique. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: S106-13.
- Muscledere J, Dodek P, Keenan S et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care.* 2008; 23: 138-47.
- Ostendorf U, Ewig S, Torres A. Nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2006; 19: 327-38.
- Michel F, Franceschini B, Berger P et al. Early antibiotic treatment for BAL confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest.* 2005; 127: 589-97.
- Oudhuis GJ, Beuving J, Bergmans D, Stobbering EE, ten Velde G, Linssen CF, et al. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 1265-70.
- Ramirez P, García MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2008; 31: 356-62.
- Alcázar B. Neumonía nosocomial. En: Soto Campos JG, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 511-519.

24. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002; 122: 262-8.
25. Bouza E, Pintado V, Rivera S, et al.; on behalf of the Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Nosocomial bloodstream infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 919-24.
26. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *CID* 2010; 51(S1): S48-S53.
27. Dennesen PJ, Van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respi Crit Care Med*. 2001; 163: 1371-5.
28. Chastre J. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 290: 2588-98.
29. Ferrer M, Li GL, Torres A. Medidas prácticas para la prevención de la neumonía nosocomial. *Med Respir*. 2013; 6: 33-44.

Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. Estudio convencional de contactos. Profilaxis y tratamiento de infección latente

J. Calvo Bonachera, J.F. Medina Gallardo, M.S. Bernal Rosique, I. Rodríguez Blanco

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) constituye un importante problema de salud a nivel mundial, siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor morbilidad y mortalidad, sobre todo en países subdesarrollados.

En los últimos años han aparecido nuevas técnicas diagnósticas que permiten mejorar el manejo de la enfermedad y completan los procedimientos diagnósticos clásicos. Las técnicas de diagnóstico *in vitro* de infección tuberculosa usando interferón gamma complementan y mejoran algunas de las limitaciones que presenta la clásica prueba de la tuberculina. Disponemos también de métodos moleculares basados en la amplificación de fragmentos genéticos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* que pueden permitir el diagnóstico rápido de enfermedad tuberculosa.

Frente al problema de las resistencias y multiresistencias se disponen ya de métodos de detección rápida de resistencias a isoniazida y rifampicina usando técnicas moleculares que permiten orientar de forma precoz el tratamiento.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

Concepto de infección y enfermedad tuberculosa

La **infección tuberculosa** es el resultado del contacto de *Mycobacterium tuberculosis* con un deter-

minado individuo, dando lugar en su organismo a una respuesta inmune tipo hipersensibilidad celular retardada. Este estado de sensibilización se diagnostica mediante la prueba de la tuberculina (PT). Las personas solo infectadas no presentan ni síntomas, ni signos ni hallazgos radiológicos que sugieran enfermedad activa. Un 10-15% de estos individuos tienen riesgo de desarrollar enfermedad a lo largo de su vida (infección tuberculosa latente).

La **enfermedad tuberculosa** se caracteriza por la presencia de síntomas, signos y hallazgos radiológicos que sugieren enfermedad activa.

Diagnóstico de infección tuberculosa

1. Prueba de la tuberculina

El diagnóstico de infección tuberculosa se basa en el resultado de la prueba de la tuberculina. Esta prueba pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a proteínas del bacilo tuberculoso adquirida por un contacto previo con el mismo⁽¹⁾. La vacunación previa o el contacto previo con micobacterias ambientales puede positivar la PT. La PT está indicada en todas las situaciones en las que interesa confirmar o descartar infección tuberculosa (Tabla 1). La PT positiva no es sinónimo de enfermedad tuberculosa, solo indica contacto previo con el bacilo tuberculoso⁽²⁾.

La PT se realiza según la técnica de Mantoux por administración intradérmica en cara anterior del ante-

TABLA 1. Indicaciones de la prueba de la tuberculina.

1. Pacientes con sospecha clínica y/o radiológica de tuberculosis
2. Convivientes y contactos de enfermos con tuberculosis
3. Grupos de riesgo enfermedad TBC: Infectados por VIH, alcohólicos, drogadictos vía parenteral, enfermos de silicosis, diabetes, neoplasia, insuficiencia renal crónica, inmunodeprimidos, gastrectomizados, tratamientos con Ac. monoclonales anti TNF- α
4. Personas en riesgo de contraer y diseminar TBC: personal sanitario, personal de prisiones, maestros, personal de guarderías, asilados, albergues, reclusos y programas de toxicomanías
5. Estudios epidemiológicos y control de programas antituberculosos

brazo de 2 unidades de tuberculina PPD RT-23. La lectura se hace a las 48 y 72 horas, midiendo solo la induración, no el eritema, y expresando el resultado en mm de induración, medida en el eje transversal del antebrazo.

2. Interpretación de la prueba de la tuberculina

Se considera una PT positiva cuando se mide una induración igual o mayor de 5 mm. En pacientes vacunados con BCG se considera positiva una induración mayor de 15 mm. Induraciones de 5-14 mm en pacientes vacunados con BCG pueden tener origen vacunal y deben ser valoradas individualmente. En la práctica clínica se acepta que en los individuos con alto riesgo de enfermar tras infección no se tenga en cuenta el antecedente de vacunación. Con este criterio, en los vacunados una PT igual o mayor a 5 mm se considera positiva cuando se trata de contactos íntimos o frecuentes de pacientes tuberculosos bacilíferos, así como en personas con lesiones residuales compatibles con TB en radiografía de tórax en las que se ha descartado enfermedad activa. En pacientes vacunados con BCG no incluidos en los supuestos anteriores se estima que a mayor diámetro de induración, mayor posibilidad de infección tuberculosa, aunque hay que individualizar cada caso. En personas con inmunodepresión importante (infectados por el VIH, trasplantados, tratamientos biológicos y con corticoides) se acepta como positiva cualquier induración de la PT.

Al interpretar la PT tendremos que tener en cuenta que determinadas situaciones de anergia tuberculínica o debilitación de la sensibilización a tuberculina pueden dar lugar a falsos negativos (Tabla 2). Por otra parte, hay que tener también en cuenta que tras la infección por *M. tuberculosis* han de transcurrir de 2

TABLA 2. Falsos negativos de la prueba de la tuberculina.

1. Causas relacionadas con la persona a la que se realiza la prueba (anergia tuberculínica)

- Infecciones:
 - Víricas: VIH, sarampión, varicela, parotiditis
 - Bacterianas: fiebre tifoidea, brucelosis, tos ferina, varicela, formas graves de TBC
 - Fúngicas: blastomicosis
- Vacunaciones con virus vivos: sarampión, parotiditis, varicela, polio
- Insuficiencia renal crónica
- Desnutrición grave
- Enfermedad de órganos linfoides
- Sarcooidosis
- Corticoterapia y otros tratamientos inmunosupresores
- Edad avanzada
- Situaciones de estrés: cirugía, quemados...

2. Causas relacionadas con la técnica de la prueba

- Tuberculina empleada inadecuada: mala conservación, exposición a la luz o el calor
- Método de administración: Inyección subcutánea o demasiado superficial, cantidad de tuberculina insuficiente
- Lectura del resultado: inexperiencia, error en la lectura o en su registro.

a 12 semanas para que los linfocitos T sensibilizados hayan pasado a la sangre y puedan reconocer la tuberculina depositada en la dermis. Durante este tiempo (periodo ventana), aunque exista infección, no se obtiene respuesta a la PT. Por tanto, ante una PT negativa y elevado riesgo de infección (convivientes con TB bacilíferos) se debe repetir la prueba a las 8-12 semanas para garantizar que no ha habido infección⁽³⁾.

La realización de repetidos Mantoux no induce sensibilidad a la tuberculina si no hay infección previa por micobacterias y/o vacunación BCG previa. Sin embargo, la tuberculina ejerce un estímulo o empuje

(efecto "Booster") sobre la sensibilidad tuberculínica preexistente, de manera que posteriores PT positivas pueden interpretarse erróneamente como conversión tuberculínica.

Por tanto, el efecto *booster* consiste en la positividad de la PT previamente negativa por efecto empuje de la tuberculina en pacientes vacunados o con sensibilidad disminuida a la tuberculina.

Para detectar el efecto *booster* se realiza una segunda PT a los 7-10 días de la PT que resultó negativa (prueba de 2º escalón). Esta PT de 2º escalón está indicada en pacientes con sensibilidad tuberculínica debilitada (mayores de 55 años) y pacientes vacunados. El resultado de esta segunda PT será el que se tome como definitivo.

La conversión tuberculínica consiste en la detección de un resultado de PT positivo en una persona con respuesta negativa previa a la tuberculina, con una variación entre ambas mayor de 6 mm, o 15 mm en vacunados con BCG, en un período menor de 2 años. Supone infección reciente por TB, descartando previamente efecto *booster*.

La PT no permite distinguir entre infección y enfermedad porque en ambos casos es positiva.

Diagnóstico *in vitro* de la infección tuberculosa

La PT continúa siendo el método de elección para el diagnóstico de la infección tuberculosa aunque presenta algunas limitaciones. En los últimos años se han desarrollado técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección tuberculosa. Las técnicas se basan en la detección de interferón gamma en sangre (*interferon gamma release assay* [IGRA]). Se han desarrollado dos tipos de técnicas: unas se basan en la detección del interferón gamma (IFN- γ) liberado (QuantiFERON) y otras miden células mononucleares en sangre periféricas productoras de IFN- γ (T-SPOT.TB)⁽⁴⁾. La concordancia entre ambas técnicas es muy elevada, si bien parece que T-SPOT.TB es algo más sensible que QuantiFERON-TB. Ambas técnicas muestran una sensibilidad similar o mayor a la PT y una especificidad mayor a PT en pacientes previamente vacunados de TB⁽⁵⁾. Las técnicas IGRAs permiten discriminar a los individuos infectados por *M. tuberculosis* de los que han sido vacunados con la vacuna antituberculosa y de los expuestos a otras micobacterias (excepto *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* y

Mycobacterium szulgai). Permiten igualmente detectar los falsos negativos por situaciones de anergia al incorporar controles para detectar anergia y excluir así a los falsos negativos. Tienen también la ventaja de que pueden repetirse inmediatamente sin que produzcan efecto refuerzo⁽⁶⁾.

Estas técnicas presentan también ventajas adicionales respecto a la PT convencional ya que evitan la subjetividad de la interpretación, son más rápidas, pueden repetirse y son de fácil estandarización en el laboratorio. Tienen el inconveniente de su mayor coste económico. Se precisan más estudios en distintos grupos de riesgo para determinar su eficiencia. Se acepta que en países de elevada prevalencia su empleo es la opción más coste efectiva.

La mayoría de sociedades científicas han introducido las técnicas IGRA en sus guías de práctica clínica. En general se recomienda su empleo en combinación con la tuberculina.

Sería de utilidad la realización de una técnica IGRA en pacientes vacunados con PT positivo y en pacientes inmunodeprimidos con PT negativa⁽⁷⁾.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA

El diagnóstico de la enfermedad tuberculosa es microbiológico. Requiere el aislamiento y cultivo de MT en muestras biológicas. El contexto clínico y los hallazgos radiológicos y analíticos pueden hacer sospechar el diagnóstico y poner en marcha los procedimientos para la obtención de muestras adecuadas para el diagnóstico bacteriológico^(8,9).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales de la tuberculosis pulmonar son insidiosos y poco expresivos en la mayor parte de los casos, lo que puede llevar a demoras diagnósticas de varios meses. La demora media de diagnóstico de TB es de unos tres meses en nuestro medio, considerándose que la demora aceptable para el diagnóstico de la TB pulmonar no debe ser superior a 3 semanas. El retraso en el diagnóstico provoca aumento de la morbilidad y las secuelas, así como aumento de la posibilidad de contagio a otras personas. No hay síntomas ni signos patognomónicos de TB pulmonar que permitan diferenciarla de otras enfermedades broncopulmonares. Los síntomas de enfermedad tuberculosa puede ser agudos, subagudos o crónicos.

Por otra parte, se trata de síntomas inespecíficos tales como pérdida de peso, sudoración nocturna, astenia, anorexia y fiebre o febrícula de evolución más o menos prolongada. Más orientativos pueden resultar síntomas respiratorios como tos, expectoración mucopurulenta o hemoptoica, hemoptisis, disnea o dolor torácico. En pacientes adultos con síntomas respiratorios persistentes, como tos o expectoración de más de 2-3 semanas de evolución que no mejora con tratamiento, síndrome constitucional de origen no filiado o hemoptisis es necesario descartar TB pulmonar.

La primoinfección TB pulmonar, propia de niños, suele ser asintomática o dar síntomas inespecíficos. En pacientes con TB y SIDA predominan los síntomas generales.

Analítica

No hay ningún dato analítico que se asocie específicamente a TB. Los pacientes con enfermedad tuberculosa suelen presentar VSG elevada. En casos de larga evolución podemos encontrar hipoproteinemia y anemia de trastornos crónicos. En las formas agudas febriles puede haber leucocitosis neutrófila y linfocitosis en las formas subagudas o crónicas. Se puede observar a veces discreto aumento de enzimas hepáticas que suele estar asociado a síndrome tóxico. Algunas formas graves de TB pueden cursar con hiponatremia por secreción inadecuada de ADH.

La determinación de adenosina desaminasa (ADA) en líquido pleural se ha usado ampliamente para el diagnóstico de TB pleural. Su punto de corte es de 40 U/L. Su sensibilidad es elevada (75-98%) y la especificidad está alrededor del 90%. Su máxima rentabilidad diagnóstica se obtiene cuando se combina con otros parámetros bioquímicos del LP, pruebas de infección tuberculosa y/o amplificación genética positiva.

Manifestaciones radiológicas

No hay ningún signo ni patrón radiológico patognomónico de TB. Las imágenes radiológicas pueden sugerir el diagnóstico de TB pero no establecerlo por sí mismas⁽¹⁰⁾. Tampoco el pronóstico y la respuesta al tratamiento se pueden valorar decisivamente por la evolución radiológica ya que la regresión de las lesiones puede durar varios meses. La radiología de tórax en el diagnóstico de TB es una técnica muy sensible pero poco específica. Algunas formas de TB primarias y en pacientes VIH severamente inmunodeprimidos

pueden tener radiografía de tórax normal. El espectro de manifestaciones radiológicas de la TB pulmonar es muy amplio aunque pueden reconocerse patrones radiológicos concretos relacionados con la forma clínica de presentación. Los patrones radiológicos se corresponden con la patogenia de la enfermedad y el predominio en cada momento de la inmunidad celular o de la hipersensibilidad retardada.

Se pueden distinguir tres patrones radiológicos básicos en TB pulmonar: 1) Primoinfección TB (TB primaria), propia de niños y adolescentes y caracterizada por la presencia de un infiltrado alveolar (complejo primario) y adenopatías hiliares. 2) TB pulmonar de reactivación, secundaria o postprimaria (adultos) con afectación predominante en lóbulos superiores y presencia de lesiones cavitadas, patrón de diseminación broncogena e imágenes nodulares satélites. 3) TB miliar: múltiples nódulos finos menores a 3 mm, con predominio en lóbulos inferiores.

En pacientes con VIH o diabéticos es más frecuente la afectación en lóbulos inferiores.

Las pruebas radiológicas más complejas (TC, RM) son de gran utilidad en las formas de TB extrapulmonares. En la TB pulmonar se reservan para los casos con sospecha clínica con radiografía simple y microbiología no diagnósticas. La TC también puede ser de utilidad en niños con formas ganglionares mediastínicas.

Prueba de la tuberculina

La realización de la prueba de la tuberculina en caso de sospecha de enfermedad TB tiene interés para conocer la existencia de contacto previo con *M. tuberculosis*. Su negatividad no excluye enfermedad tuberculosa y su positividad no equivale a enfermedad tuberculosa. En niños una PT positiva puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de TB ya que en un contexto clínico adecuado, una PT positiva hace muy probable la presencia de enfermedad tuberculosa. En grupos de alto riesgo de padecer TB (infectados VIH, silicóticos, pacientes con enfermedades o fármacos inmunosupresores...) la PT positiva tiene también un valor predictivo positivo alto (alta probabilidad de que un sujeto con Mantoux positivo padezca una TB activa).

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico de enfermedad tuberculosa se establece en tres etapas sucesivas: 1) Demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes

mediante tinciones específicas, 2) El aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivo puro y posterior identificación de especie, 3) En determinados casos, estudio de sensibilidad *in vitro* a fármacos antituberculosos.

Las micobacterias requieren tinciones específicas para su identificación debido a la alta cantidad de lípidos de pared que poseen y son de crecimiento lento, porque los cultivos en medios sólidos deben incubarse durante 8 semanas.

La sospecha diagnóstica de TB de localización pulmonar obliga a la obtención de muestras respiratorias adecuadas para obtener el diagnóstico microbiológico. La muestra más fácil, accesible y rentable es el esputo. Deben recogerse, siempre que sea posible, muestras de esputo antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda la obtención de tres muestras seriadas en días sucesivos. En pacientes que no pueden expectorar está indicada la obtención de esputo inducido. Un porcentaje variable de los casos de TB (30-50%) no son bacilíferos por lo que una baciloscopia negativa nunca descarta la enfermedad. En caso de no poder obtener muestra válida de esputo está indicada la realización de broncoscopia para estudio microbiológico de broncoaspirado, lavado bronquioalveolar y biopsias bronquiales y transbronquiales. Si hay adenopatías accesibles se debe obtener material por aspiración para tinción y cultivo de micobacterias y remitir biopsia para estudio histológico y bacteriológico. En caso de derrame pleural asociado se debe enviar muestra de líquido pleural y biopsias pleurales para examen directo y cultivo.

Todas las técnicas microbiológicas son muy específicas, pero su sensibilidad vendrá condicionada por la calidad y el procesamiento de la muestra recogida.

1. Tinción y examen microscópico

La baciloscopia mediante la técnica de Ziehl-Neelsen continúa siendo la base del diagnóstico y seguimiento de la TB por ser una técnica sencilla, rápida, reproducible y de bajo coste, permitiendo detectar a los enfermos contagiosos. Para el diagnóstico microbiológico de micobacterias se utilizan tinciones especiales: la clásica tinción de Ziehl-Neelsen para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y la tinción de auramina. Ambas tinciones tienen similar especificidad y se basan en el mismo principio. La tinción de auramina es de más rápida realización. La demostración de BAAR en un examen microscópico solo proporciona un dato

diagnóstico de presunción, ya que la ácido-alcohol resistencia no es específica de *M. tuberculosis*. La no observación de BAAR tampoco descarta el diagnóstico. La tinción y examen directo es el procedimiento más fácil y rápido que se puede efectuar y puede proporcionar al clínico una confirmación preliminar del diagnóstico. Es un procedimiento con alta especificidad (superior al 95%) pero menor sensibilidad. La sensibilidad puede incrementarse mediante la concentración de la muestra. Se recomienda, además, la realización de un recuento del número de bacilos presentes en la muestra para valorar posteriormente la eficacia del tratamiento⁽¹¹⁾.

2. Cultivo e identificación de micobacterias

Junto a la baciloscopia de esputo, el cultivo es la otra técnica básica para el diagnóstico de TB. Hay que tener en cuenta que: 1) El cultivo y aislamiento de *M. tuberculosis* da el diagnóstico de certeza. Es la técnica más rentable y sensible, sobre todo en las formas paucibacilares, en las que las baciloscopias pueden ser negativas. 2) Se precisa aislamiento previo en cultivo para posterior identificación de la especie y estudio de sensibilidad a los antibióticos. 3) La negativización de los cultivos es indicador de curación.

Se dispone de distintos medios de cultivo: sólidos, líquidos radiométricos, líquidos no radiométricos y bifásicos. Los medios sólidos son de más lento crecimiento, como el medio clásico de Lowenstein-Jensen, que precisa 8 semanas de incubación. Los medios líquidos son más rápidos. Es recomendable cuantificar el número de colonias obtenidas por cultivo. Actualmente la utilización combinada de un medio sólido y un medio líquido se considera lo más adecuado para obtener una mayor sensibilidad y rapidez.

La presencia, cada vez más frecuente, de aislamientos de micobacterias distintas al complejo *M. tuberculosis* hace imprescindible alcanzar una identificación de especie en todos los aislamientos de muestras clínicas. La identificación de las cepas de *M. tuberculosis* puede realizarse mediante pruebas bioquímicas sencillas aunque lentas. Otras técnicas, como sondas de ADN específicas, secuenciación de ácidos nucleicos, hibridación reversa y cromatografía, permiten diferenciar las distintas especies de micobacterias. Las técnicas genéticas poseen una elevada eficacia en la identificación del complejo *M. tuberculosis*.

3. Métodos moleculares en el diagnóstico directo: amplificación génica de ADN o ARN

Se basan en la amplificación de fragmentos genéticos específicos de *M. tuberculosis* directamente de muestras clínicas. Su principal utilidad es su potencialidad en el diagnóstico rápido de enfermedad tuberculosa con sensibilidad superior a la baciloscopia. Se usa la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La sensibilidad es menor que el cultivo y está relacionada con la carga bacteriana (90-100% de sensibilidad para baciloscopias positivas, 60-70% para baciloscopias negativas). La aplicación de las técnicas de amplificación en la práctica clínica requiere una mayor estandarización que tenga en cuenta factores técnicos y clínicos. Se pueden dar entre 1 y 5% de falsos positivos⁽¹²⁾.

Las técnicas de amplificación deben usarse como complemento al diagnóstico de TB, asociadas a la evaluación clínica y otros datos, no estando indicadas en casos de baja sospecha clínica por su escasa especificidad. Estas técnicas se realizan en muestras directas y permiten obtener el resultado en pocas horas. En la tabla 3 se muestra la interpretación conjunta de los resultados de la tinción de esputo y la PCR.

El Xpert MTB/RIF es un test automatizado de amplificación de ácido nucleico que permite diagnosticar a la vez *M. tuberculosis* y resistencia a la rifampicina en muestras directas de esputo en solo 2 horas⁽¹³⁾. Es fácil de realizar y seguro. Ha sido autorizado recientemente en Estados Unidos. Tiene mejor sensibilidad que la baciloscopia y una altísima especificidad⁽¹⁴⁾. La exactitud para identificar resistencia a rifampicina es del 98%.

6. Estudios de sensibilidad in vitro (antibiograma)

Las pruebas de susceptibilidad a fármacos están bien estandarizadas para fármacos de primera línea, especialmente para isoniazida (H) y rifampicina (R). Para fármacos de segunda línea las pruebas no están completamente estandarizadas y los resultados son menos fiables.

Es obligatorio realizar antibiograma en TB grave con compromiso vital, enfermos con fracaso terapéutico, exposición a un caso índice resistente e inmigrantes procedentes de países con alta incidencia de resistencia primaria y es aconsejable en pacientes con

TABLA 3. Interpretación conjunta esputo y PCR.

| Esputo | PCR | Interpretación |
|--------|-----|--|
| + | + | Diagnóstico TB |
| - | + | Repetir PCR Si +: Diagnóstico TB |
| + | - | Repetir esputo Si +: <i>Mycobact.</i> no TB |

recidiva y tratamiento previo. En la actualidad se recomienda la realización sistemática de test de sensibilidad a drogas de primera línea en las muestras basales positivas de todo paciente con TB, repitiéndose a los tres meses si persiste cultivo positivo. Ante la presencia de resistencia, sobre todo a H y/o R está indicada la realización de antibiograma frente a fármacos de segunda línea.

Recientemente se han introducido pruebas de detección rápida de resistencias a R y H basadas en técnicas de biología molecular. El desarrollo de métodos de detección molecular de la resistencia se basa en la demostración de mutaciones en determinados genes. Se han desarrollado distintas técnicas para la detección genética de resistencias, sobre todo mediante amplificación por PCR y detección fluorimétrica en tiempo real para la detección de resistencias a R (zona RRDR del gen *rpoB*) y H (codón 315 del gen *katG*). Se trata de técnicas de elevada especificidad y sensibilidad para las mutaciones estudiadas. Estas técnicas se usan en aislamientos de cultivo y muestra directa (baciloscopias muy positivas) y aporta el resultado en pocas horas⁽¹⁵⁾.

La realización de antibiograma es obligada, ya que estas técnicas no detectan todas las resistencias. Su principal utilidad es el proporcionar una información preliminar y rápida del antibiograma.

Diagnóstico anatomopatológico

Estudio histológico de muestras obtenidas por punción-aspiración con aguja fina y biopsia. Es especialmente útil en las formas de TB extrapulmonar. Los hallazgos característicos de TBC son los granulomas caseificantes, aunque debe confirmarse con cultivo microbiológico. También pueden encontrarse con frecuencia granulomas sin necrosis, aunque este hallazgo es más inespecífico y puede encontrarse en otras entidades.

TABLA 4. Características de los fármacos antituberculosos de primera línea.

| Fármaco | Dosis diaria | Efectos secundarios | Control | Interacciones destacadas | Acción |
|--------------|--------------------------|--|--|--|--|
| Isoniazida | 5 mg/kg Hasta 300 mg | Neuritis Hepatitis Hipersensibilidad | GOT, GPT | Fenitoína | Bactericida intra y extracelular |
| Rifampicina | 10 mg/kg Hasta 600 mg | Hepatitis Reacción febril Púrpura | GOT, GPT | Inhibe anticonceptivos orales Quinidina | Bactericida todas poblaciones Esterilizante |
| Pirazinamida | 15-30 mg/kg Hasta 2 g | Hiperuricemia Hepatitis | Acido úrico GOT, GPT | | Bactericida intracelular Esterilizante |
| Etambutol | 15-20 mg/kg | Neuritis óptica | Discriminación rojo-verde Agudeza visual | | Bacteriostático intra y extracelular |
| Estreptomina | 15-20 mg/kg Hasta 1 g | Lesión VIII par Hipersensibilidad | Función vestibular Audiograma Creatinina | Bloqueante neuromuscular | Bactericida extracelular |

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Introducción

El tratamiento de la tuberculosis precisa la combinación de varios medicamentos que eviten la aparición de resistencias y la prolongación en el tiempo del tratamiento que permita actuar sobre todas las fases del crecimiento de la bacteria. Se reconocen cuatro tipos de poblaciones bacilares.

1. **Poblaciones metabólicamente activas y en crecimiento continuo.** Representa la mayoría de los bacilos. Son de localización extracelular y motivan los fracasos del tratamiento y la aparición de resistencias.
2. **Gérmenes en fase de inhibición ácida.** No tienen actividad metabólica, motivo por el cual es difícil su eliminación por la acción de los fármacos y es la principal fuente de recaídas bacteriológicas.
3. **Gérmenes en fase de multiplicación esporádica.** Localizados fundamentalmente en el caseum, presentando ocasionales periodos metabólicos que solo duran horas.
4. **Población persistente o totalmente durmiente.** Esta población carece de actividad metabólica, y los fármacos no son eficaces.

Fármacos antituberculosos. Tratamiento estándar

Las tres acciones principales de los fármacos antituberculosos son: **bactericida**, es decir, capaz

de eliminar las bacterias en crecimiento rápido (fundamentalmente isoniazida y en menor importancia rifampicina y estreptomina), **esterilizante**, capaces de eliminar los organismos semidurmientes (destacan rifampicina y pirazinamida) y **prevención de la aparición de resistencias** (destacando el papel, en orden decreciente, de isoniazida, rifampicina, estreptomina, etambutol, pirazinamida y más alejados thiacetazona y para aminosalicílico).

De este modo en el tratamiento de la TB disponemos de un grupo considerado como de primera línea que son los utilizados en la práctica clínica habitual ante un caso inicial de la enfermedad, y otro grupo de fármacos no utilizados habitualmente salvo en casos de retratamientos o resistencias a los de primera línea y que son conocidos como de segunda línea. Se considera de primera línea: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomina (S), y casi al nivel, moxifloxacino (M). (Tabla 4)

En aquellos pacientes que nunca hayan sido tratados, no inmunodeprimidos y que no tengan contraindicaciones, el régimen que actualmente se recomienda a nivel internacional (con nivel de evidencia A)⁽⁵⁾ es el de 2 RHZE/4 RH, si bien existen otras alternativas que aparecen en la tabla 5. Hasta la fecha actual los intentos para acortar el tratamiento de la tuberculosis no consiguen mejorar la eficacia del régimen estándar⁽¹⁶⁾.

Del resto de los fármacos de segunda línea destacar el moxifloxacino, con estudios para introducirlo

TABLA 5. Principales pautas de tratamiento inicial⁽⁶⁾.

| Situación | Pauta |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Pulmonar y extrapulmonar | 2 RHZE/4 RH |
| Tratamientos iniciales alternativos | 2 RHZS/4 RH 2 RHE/7 RH |
| Gota, hepatopatía grave | 2 RHE/7 RH |
| Silicosis | 2 HRZE/7 RH |

H: isoniazida, R: rifampicina, Z: pirazinamida, E: etambutol, S: estreptomycin.

en primera línea en sustitución de etambutol o incluso isoniazida, con resultados aceptables en el primer caso^(17,18).

De los nuevos fármacos estudiados en la tuberculosis, los más prometedores son linezolid, bedaquilina, delamanid y pretomanid.

Linezolid ha demostrado su eficacia en los casos de MRT, si bien hay que prestar especial atención a sus efectos secundarios neurológicos y hematológicos, que resultan frecuentes e importantes a altas dosis y tratamientos prolongados, por lo que algunos autores recomiendan las dosis de 300 mg al día en lugar de 600 mg⁽¹⁹⁾.

Bedaquilina, a dosis de 400 mg diarios 2 semanas, seguido de 200 mg orales 3 veces en semana, 22 semanas, asociados a 3 drogas antituberculosas parece efectivo en la conversión del esputo de pacientes con MRT, aunque aún está en fases de investigación, en especial de su perfil de seguridad⁽²⁰⁾.

Delamanid ha demostrado la capacidad de negativizar el esputo a los dos meses en casi el 50% de los pacientes con MDR, a dosis de 200 mg dos veces al día y con escasos efectos secundarios⁽²¹⁾.

Pretomanid (PA-824), el más novedoso, podría ser de utilidad tanto en TB sensible, habiendo demostrado capacidad para acortar el tratamiento en ensayos animales, como en MRT.

La eficacia de estos nuevos antibióticos han impulsado estudios para intentar acortar el tiempo de tratamiento, incluso en los casos de resistencias a las drogas clásicas con resultados prometedores como el que asocian 8 semanas moxifloxacin, pretomanid y pirazinamida⁽²²⁾.

El tratamiento quirúrgico estaría indicado en el caso de pacientes con adecuada función pulmonar que no responden al tratamiento médico.

Tratamiento en situaciones especiales

1. Inmunodeficiencias

No es necesario modificar los esquemas iniciales de tratamiento ni en pacientes infectados por el VIH ni en otras situaciones de inmunodeficiencia, pero se debe realizar un estrecho seguimiento y valorar cada caso individualmente.

Hay varios trabajos que informan de aumento del riesgo para padecer tuberculosis en pacientes que están en tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α). Entre estos fármacos se encuentran el infliximab, etanercept y adalimumab, que son utilizados en el tratamiento de enfermedades reumatológicas. La opinión de los expertos es que si durante dicho tratamiento se desarrolla una tuberculosis, se debe suspender el anti-TNF- α . Se recomienda que el tratamiento sea suspendido al menos hasta que se haya iniciado el tratamiento antituberculoso y las condiciones del paciente hayan mejorado⁽²³⁾.

2. Embarazo y lactancia

Durante el embarazo no se debe realizar ninguna excepción en las pautas recomendadas, ya que a pesar de que H y R atraviesan la barrera placentaria, no se han asociado efectos teratogénos. En cambio, la S y el resto de aminoglucósidos deben evitarse por su potencial toxicidad sobre el feto⁽²⁴⁾.

Durante la lactancia se pueden emplear todos los fármacos antituberculosos de la pauta inicial, aunque parte de los mismos pueden pasar a través de la leche materna, la cantidad es insuficiente como para plantear problemas.

3. Insuficiencia hepática crónica avanzada

En estos casos se debe diseñar una pauta que incluya a los dos fármacos de primera línea que se eliminan selectivamente por el riñón (E y S), y que nunca utilice medicamentos metabolizados selectivamente por el hígado (Z, Eth y PAS). El fármaco a añadir a E y S va a depender del patrón bioquímico dominante:

- Cuando hay colestasis (aumento de bilirrubina, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa), se recomienda añadir H, con lo que el esquema de tratamiento sería 2HES/10HE, con monitorización frecuente de la función hepática.

- Cuando el patrón es de citólisis (aumento de transaminasas), se recomienda añadir R, siendo el esquema de tratamiento en este caso 2RES/10RE, igualmente con monitorización frecuente de la función hepática.
- Cuando el patrón bioquímico no está claramente definido, se aconseja utilizar 2RES/10RE.
- En pacientes que están en tratamiento antituberculoso y que presentan hepatitis tóxica por fármacos como efecto secundario, se aconseja suspender todos los fármacos e ir reintroduciendo uno a uno una vez normalizada la bioquímica, pero si no se pueden reintroducir todos los fármacos, se debe intentar proceder según lo expuesto en los puntos anteriores.
- Si la enfermedad hepática es muy grave e inestable puede ser necesario establecer un régimen de tratamiento sin fármacos hepatotóxicos. Esta pauta debe incluir S, E y una fluorquinolona junto con otra droga de segunda línea no hepatotóxica. Este régimen debe prolongarse durante 18-24 meses⁽⁶⁾.

4. Enfermedad renal avanzada

Deben evitarse, o al menos monitorizar, los niveles hemáticos de todos los fármacos con potencial acción nefrotóxica o que se eliminen por el riñón para ajustar dosis. Estos fármacos son E, S, Kn, Cp y Cs. Si el aclaramiento de creatinina es mayor de 50 ml/min, no se deben corregir dosis ni aumentar el intervalo de administración; en caso de que el aclaramiento de creatinina sea inferior a 50 ml/min, se deben realizar ajustes. En pacientes que se encuentran en diálisis, el tratamiento hay que administrarlo al finalizar la misma.

5. Efectos adversos de la medicación

El efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva inicial, que puede inducir al abandono o cumplimiento irregular si no se toman medidas para solucionarla. Generalmente es suficiente con reparar la medicación en varias tomas durante unos días. En otros casos hay que añadir omeprazol, aunque administrándolo unas horas después de los fármacos antituberculosos e incluso en ocasiones usar la vía parenteral.

La toxicidad hepática es la más importante. Hay que valorar la presencia de alcohol y otras medicaciones. Si en la analítica las transaminasas no superan 5

veces su valor normal o la fosfatasa alcalina 3 veces, no es preciso suspender el tratamiento. En caso contrario hay que suspender la medicación y reintroducirla con controles analíticos.

Las reacciones cutáneas son frecuentes y generalmente leves, mejorando con antihistamínicos.

Resistencias

Pueden ser primarias o secundarias, casi siempre por un tratamiento inadecuado. En el caso de afectar a R e H se denomina MDR, y si además se incluye las fluorquinolonas y una o más de las inyectables de segunda línea (amikacina, capreomicina y kanamicina), se denomina XDR. Finalmente, hay cepas resistentes a todos los fármacos de primera y segunda línea (TDR). El manejo de estos pacientes debe ser por expertos, aconsejándose diferentes pautas^(25,26).

Interrupción del tratamiento

Las recomendaciones de actuación aparecen en la figura 1.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Introducción

El diagnóstico de infección tuberculosa latente (ITBL) se basa en la prueba de la tuberculina y desde 2001 también se dispone de los llamados IGRAs.

Estudio de contactos: ¿a quién?

Las recomendaciones sobre quiénes deben ser estudiados y qué tratamiento deben recibir difieren entre las diferentes sociedades, si bien en general se aconseja realizar el estudio en aquellos en los que se vaya a realizar una acción posterior, es decir, los que tengan más riesgos de desarrollar la enfermedad. Se valora la contagiosidad del caso, la situación inmunitaria del contacto así como el tiempo y proximidad.

En España las recomendaciones incluyen: a) contactos infectados (Mantoux o IGRAs positivos) en los últimos 2 años; b) infectados por el VIH, c) presencia de lesiones residuales en la radiografía de tórax y sin tratamiento previo; d) pacientes infectados que precisen tratamiento con fármacos antiTNF- α o candidatos a trasplante. También se incluye la recomendación de quimioprofilaxis primaria en personas no infectadas y en contacto con pacientes contagiosos, y se indicará

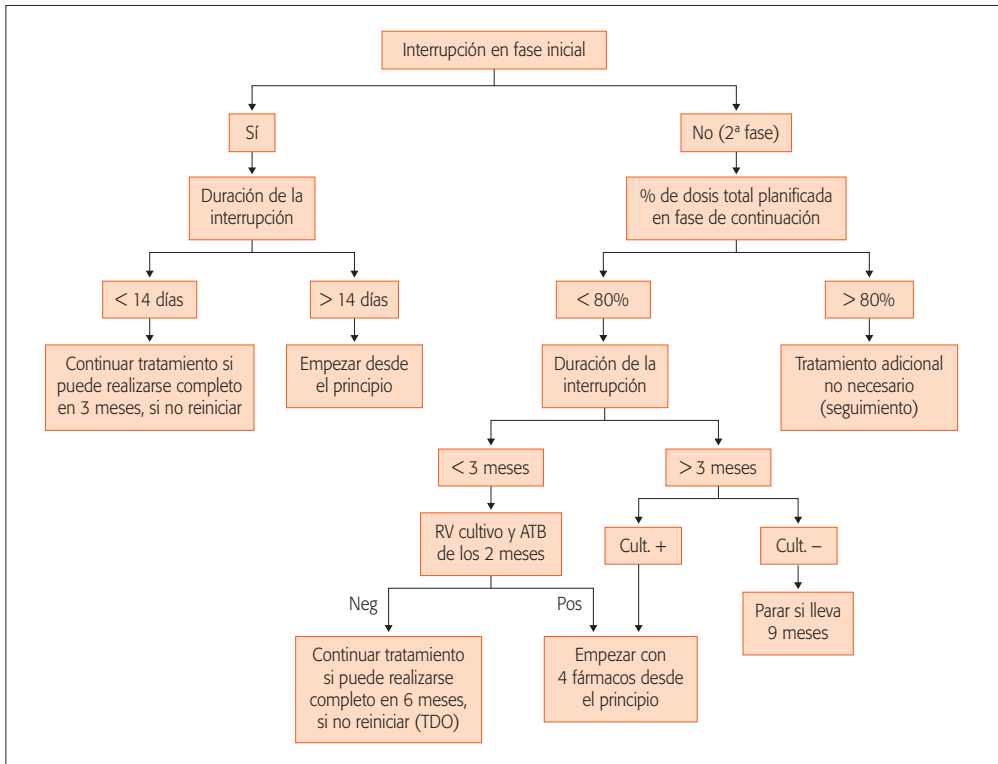


Figura 1. Recomendaciones en la interrupción del tratamiento.

en niños y adolescentes, infectados con VIH o inmunodeprimidos⁽⁵⁾.

Pautas de tratamiento

Quimioprolifaxis primaria

Se recomienda tratamiento con isoniazida que se prolonga 2,5 a 3 meses, periodo en el que se recomienda repetir las pruebas de Mantoux-IGRAs.

Quimioprolifaxis secundaria

Es importante antes de iniciarla conocer si existen resistencias en el caso índice que limiten el tratamiento y valorar el riesgo-beneficio del paciente. Existen varias pautas de tratamiento recomendadas^(27,28) (ver tabla 6):

- **Isoniazida (INH) 6-9 meses.** Se instauró a partir de un estudio de la UICTER-IUATLD en individuos con lesiones fibróticas pulmonares y prueba de la tuberculina positiva. Incluyó un total de 27.830 participantes. En aquellos pacientes con un cumplimiento del tratamiento superior al 80%,

la reducción fue del 93% para la pauta de 52 semanas, 69% para 24 semanas y 31% para 12 semanas⁽²⁹⁾.

En una revisión *Cochrane* en la que se incluyeron once ensayos con 73 375 pacientes, el tratamiento con INH dio lugar a un riesgo relativo (RR) de desarrollar tuberculosis activa de 0,40, durante dos años o más tiempo. No hubo diferencias significativas entre los tratamientos de seis y 12 meses [RR de 0,44; IC del 95%: 0,27 a 0,73 durante seis meses y 0,38; IC del 95%: 0,28 a 0,50 durante 12 meses]. El tratamiento preventivo disminuyó las muertes por TB, pero este efecto no se observó en la mortalidad por todas las causas. La INH se asoció con hepatotoxicidad en un 0,36% de personas en el tratamiento de seis meses y en 0,52% de personas tratadas durante 12 meses. Concluyen los revisores que la isoniazida es efectiva para la prevención de la TB activa en los pacientes en riesgos diversos y los regímenes de seis y de 12 meses tienen un efecto similar⁽²⁸⁾.

TABLA 6. Principales recomendaciones en el tratamiento de la ITL.

| Régimen | Dosis | Dosis máxima | Recomendaciones |
|-------------------------------------|---|------------------|-------------------------|
| Isoniazida 9 meses | 5 mg/kg día o 15 mg/kg 2 veces x semana | 300 mg 900 mg | ATS, CDC* |
| Isoniazida 6 meses | 5 mg/kg día o 15 mg/kg 2 veces x semana | 300 mg 900 mg | SEPAR, OMS, NICE* |
| Rifampicina 4 meses | 10 mg/kg | 600 mg | ATS, SEPAR |
| Rifampicina + Isoniazida 3 meses | Rifampicina 10 mg/día Isoniazida 5 mg/día | 600 mg 300 mg | SEPAR, OMS ¹ |
| Rifapentina + Isoniazida 3 meses | Isoniazida 15 mg/kg Rifapentina hasta 900 mg, según peso 1 vez x semana | 900 mg | CDC*, ¹ |

¹No en VIH. *Pauta más recomendada.

- **Rifampicina (R).** La pauta a base de rifampicina sola administrada durante 4 meses también es una alternativa aunque hay menos evidencia al respecto. Como ventajas presenta un riesgo más bajo de hepatotoxicidad y un mejor cumplimiento que las pautas con isoniazida.
- **Isoniazida con rifampicina.** Una revisión sistemática (5 ECA, 1.926 pacientes) comparó la pauta de isoniazida (6 a 12 meses) con la combinación con rifampicina (3 meses). No se hallaron diferencias en cuanto a incidencia de tuberculosis entre ambas pautas (4,2% para la combinación y 4,1% para la isoniazida sola, en un total de 80 eventos). No hubo diferencias para la mortalidad global. La pauta en combinación, de duración inferior, tuvo una mejor adherencia pero más toxicidad.
- **Rifampicina con pirazinamida.** No se recomienda por su elevado riesgo de hepatotoxicidad, y hay reservas de su uso en pacientes con infección por el VIH.
- **Isoniazida y rifapentina.** Se administra una vez a la semana por 12 semanas, y en la actualidad es recomendada por la CDC⁽³⁰⁾.

Los contactos de pacientes con tuberculosis multirresistente deben ser seguidos clínicamente durante un periodo mínimo de 2 años y en el caso de desarrollar la enfermedad se debería iniciar tratamiento de modo precoz, con una pauta efectiva empleada para tratar el caso índice. Los únicos fármacos que han mostrado su utilidad como tratamiento preventivo han sido la

isoniazida y la rifampicina, aunque ambos carecen de actividad ante las cepas multirresistentes. No hay evidencia para iniciar tratamiento preventivo con fármacos de segunda línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pina JM, Domínguez A, Alcaide J, Álvarez J, Campos N, et al. La respuesta a la prueba de la tuberculina en enfermos tuberculosos. Arch Bronconeumol. 2002; 38: 568-73.
2. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. Clin Infect Dis. 2002; 34: 365-70.
3. Menzies D, Gardiner G, Farhat M, et al. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test. Int J Tuberc Lung Dis. 2008; 12: 498-505.
4. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med. 2008; 149: 177-84.
5. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon gamma versus tuberculosis skin test: an overview of the evidence. Pulm Med. 2013; 2013: 601737.
6. Horvat RT. Gamma interferon assays used in the diagnosis of tuberculosis. Clin Vaccine Immunol. 2015; 22: 845-49.
7. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 255-74.
8. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe J, Caminero JA, Cayla J, Domínguez JA, et al. Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 551-6.

9. Ryu YJ. Diagnosis of pulmonary tuberculosis: recent advances and diagnostic algorithms. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015; 78: 64-71.
10. Skoura E, Zumia A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015; 32: 87-93.
11. Singhal R, Myneedu VP. Microscopy as a diagnostic tool in pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2015; 4: 1-6.
12. Peter JG, van Zyl-Smit RN, Denkinger CM, Pai M. Diagnosis of tuberculosis: state of the art. *Eur Respir Monogr*. 2012; 58: 124-43.
13. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, et al. Rapid molecular TB diagnosis. Evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur Respir J*. 2013; 42: 252-71.
14. Mc Nerney A, Zumla A. Impact of the Xpert MTB/RIF diagnostic test for tuberculosis in countries with high burden of disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21: 304-8.
15. Martin A, Panaiotov S, Portaels F, et al. The nitrate reductase assay for the rapid detection of isoniazid and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: and systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62: 56-64.
16. Warner DF, Mizrahi V. Shortening treatment for tuberculosis — Back to basics. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1642-3.
17. Conde MB, Efron A, Loredo C, De Souza GRM, Graça NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet*. 2009; 373: 1183-9.
18. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1577-87.
19. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1508-18.
20. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014; 371: 723-32.
21. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013; 41: 1393-400.
22. Dawson R, Diacon AH, Everitt D, van Niekerk C, Donald PR, Burger DA, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 2015; 385: 1738-47.
23. British T. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax*. 2005; 60: 800-5.
24. Nguyen HT, Pandolfini C, Chiodini P, Bonati M. tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 1-10.
25. Alsaad N, Wilffert B, van Altena R, de Lange WCM, van der Werf TS, Kosterink JGW, et al. Potential antimicrobial agents for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2014; 43: 884-97.
26. Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky V, Mitnick C, Nuernberger EL. World health organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: Unclear efficacy or untapped potential? *J Infect Dis*. 2013; 207: 1352-8.
27. Chee CB-E, Sester M, Zhang W, Lange C. Diagnosis and treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Respirology*. 2013; 18: 205-16.
28. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1563-76.
29. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*. 1970; 26: 28-106.
30. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3: 847-50.
31. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PPJ, Churchyard GJ, Charalambous S, et al. High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1599-608.

Enfermedad por micobacterias ambientales. Micosis pulmonares

J. Hernández Borje, M.C. García García, M.J. Antona Rodríguez, A. Sanz Cabrera

INTRODUCCIÓN

Las micobacterias atípicas o ambientales (MA) son aisladas de entornos naturales o asociados al hombre, como el agua y el suelo. Pueden infectar y originar enfermedad en humanos, animales o pájaros. El espectro de infecciones es muy amplio e incluye la piel, ganglios, articulaciones, pulmón, bacteriemia en pacientes con SIDA e infecciones nosocomiales^{1,2}.

Estos gérmenes incluyen especies de crecimiento lento y rápido (Tabla 1). A diferencia de *M. tuberculosis* (MTB), no hay evidencias que indiquen que exista el contagio persona-persona y hay notables diferencias geográficas en la prevalencia de las distintas especies de MA. Los principales factores predisponentes son la patología pulmonar previa (30-52%), anomalías anatómicas (pectus excavatum), fibrosis quística, enfermedades cardíacas, gastrectomía y situaciones de inmunosupresión. Pero, en muchos casos no se encuentran factores de riesgo asociados a estas infecciones⁽¹⁻⁸⁾.

HÁBITAT DE LAS MICOBACTERIAS AMBIENTALES

El agua es la principal fuente de infección y los brotes de algunas de las MA más prevalentes (*M. avium*, *M. kansasii*) se han asociado a su aislamiento de sistemas de agua potable. Los cambios de la microbiología de la linfadenitis en niños también apoyan estos datos (desaparición de *M. scrofulaceum* como agente causal al ser este sensible a la cloración del agua) así como ciertas exposiciones ocupacionales (piscinas, acuicultura, salas de baños, etc.)^(1,5,7,8).

Se han aislado de numerosas fuentes de agua natural (lagos, ríos, charcas) con importantes variaciones geográficas y cambios en los tipos de aislamientos. También se han aislado en fuentes de agua potable (baños públicos, sistemas de distribución de hospitales, centros de hemodiálisis, grifos). En estos casos no se ha encontrado correlación entre la presencia de MA y otros indicadores de calidad del agua (como la presencia de coliformes) y nunca se han aislado de agua embotellada. Estudios de ADN encuentran que los aislamientos de *M. avium complex* (MAC) en el agua son idénticos a los encontrados en pacientes con SIDA que estuvieron expuestos a la misma y suelen ser intermitentes en el tiempo. Otras MA aisladas incluyen el *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense* y las micobacterias de crecimiento rápido (MCR). También se han cultivado en agua salada donde puede llegar a sobrevivir largos periodos de tiempo.

La detección en biopelículas puede ser la causa de la persistencia de las MA en sistemas de agua potable. Esta propiedad se relaciona con su capacidad de infectar ciertos dispositivos y provocar enfermedad en humanos (catéteres centrales, sistemas de filtración de agua potable, etc.). En las últimas décadas se han descrito múltiples brotes (múltiples infecciones por MA asociadas a un centro o a un procedimiento determinado) y *seudobrotes* (posibles brotes que se han debido a cultivos falsamente positivos, sobre todo relacionados con MCR). Estos aislamientos se han producido en el agua corriente, hielo, agua corriente procesada para diálisis y agua destilada.

TABLA 1. Enfermedad clínica causada por micobacterias ambientales (MA).

| Frecuentes | Comentario | Infrecuentes | Comentario |
|--|---|---|---|
| Enfermedad pulmonar | | | |
| <i>M. abscessus</i> <i>M. avium complex (MAC)</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. xenopi</i> | Distribución mundial. En casos asociados a MAC. Distribución mundial. MA más frecuente. EE.UU. Europa. Sudáfrica. Zonas mineras. Reino Unido. Norte Europa. Rara en EE.UU. Europa. Canadá. Rara en EE.UU. Se asocia a seudoinfección. | <i>M. asiaticum</i> <i>M. celatum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. shimoidei</i> <i>M. simiae</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. szulgai</i> | Rara vez aislado. Reactividad cruzada com pruebas de DNA de MTC. Asociado con aspiración. Rara vez aislado. Sudáfrica. Rara en EE.UU. Rara vez aislado. Sudoeste de EE.UU. Asociado a brotes. Rara vez aislado. Rara vez aislado. No es contaminante ambiental. |
| Linfadenitis | | | |
| <i>M. avium complex</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. scrofulaceum</i> | Distribución mundial. MA más frecuente en EE.UU. Reino Unido. Norte de Europa (Escandinavia). Distribución mundial. Antes frecuente en EE.UU. | <i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. genavense</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. szulgai</i> | Rara vez aislado. Difícil de aislar. Difícil de aislar. Rara vez aislado. Rara vez aislado. |
| Enfermedad diseminada | | | |
| <i>M. avium complex</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. kansasii</i> | Distribución mundial. SIDA. EE.UU. Lesiones cutáneas en inmunodeprimidos no VIH. EE.UU. Australia. SIDA. Inmunodeprimidos no VIH. EE. UU. Sudáfrica. SIDA. | <i>M. abscessus</i> <i>M. celatum</i> <i>M. conspicuum</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. genavense</i> <i>M. immunogenum</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. marinum</i> <i>M. mucogenicum</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. simiae</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. xenopi</i> | Inmunodeprimidos no VIH. SIDA. SIDA. Inmunodeprimidos no VIH. Inmunodeprimidos no VIH. SIDA. Raro. Asociado a brotes. Reino Unido. Norte Europa. Inmunodeprimido no VIH. Mundial. SIDA. Infecciones catéteres centrales. Rara vez aislado. Sudoeste EE.UU. Asociado a seudoinfección. Rara vez aislado. Europa. Canadá. Asociado a seudoinfección. |
| Piel, tejidos blandos y huesos | | | |
| <i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. marinum</i> <i>M. ulcerans</i> | Asociado a heridas penetrantes. EE.UU. Asociado a queratitis y enf. diseminada. Asociado a heridas penetrantes. Duchas. Distribución mundial. Agua dulce y salada. Australia. África. Trópicos. Sudeste Asia. No en EE.UU. | <i>M. avium complex</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. immunogenum</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. nonchromogenicum</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. terrae complex</i> | Distribución mundial. Extremidades (zonas frías). Rara vez aislado. Asociado a brotes. Rara vez aislado. Reino Unido. Norte de Europa. Tenosinovitis. Rara vez aislado. Rara vez aislado. Tenosinovitis. |
| Contaminantes | | | |
| <i>M. gordonae</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. mucogenicum</i> <i>M. nonchromogenicum</i> <i>M. terrae complex</i> | MA contaminante más frecuente. | | |

MAC = *M. avium complex*. *Micobacterias de crecimiento rápido*: *M. abscessus*, *M. fortuitum* y *M. chelonae*

Son contaminantes habituales del suelo (*M. avium complex*, *M. malmoense* y *M. fortuitum*) y aunque existen pocos estudios de aislamientos en aerosoles, estos se consideran una de las principales vías de transmisión. Existen descripciones de neumonitis por hipersensibilidad que parecen relacionadas con la inhalación de algunas MA (trabajadores del metal, vigilantes de piscinas, saunas). En estas situaciones las micobacterias fueron aisladas del agua⁽¹⁾.

Se han descrito numerosos aislamientos en broncoscopios (*M. avium*, *M. xenopi*, *M. chelonae*) e instrumental odontológico. A pesar de haber sido aisladas en pájaros y animales, no está claro si la fuente es el propio animal o el ambiente en el que viven.

Las MA son resistentes a un gran número de antibióticos y desinfectantes. Estos hechos se deben a su capacidad hidrofóbica, impermeabilizante y de crecimiento lento. Son muy resistentes a los compuestos clorados (*M. avium* es 1.000 veces más resistente que *E. coli* que es el germen empleado como estándar de la desinfección del agua potable). También son resistentes a los desinfectantes utilizados para esterilizar superficies e instrumentos (benzalconio, amonios cuaternarios, compuestos fenolados y glutaraldehídos).

Para evitar brotes y pseudobrotes la ATS ha realizado recomendaciones⁽⁹⁾: relacionadas con el empleo de agua corriente para la limpieza de broncoscopios, quirófanos, heridas abiertas o en la recogida de esputos.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR MICOBACTERIAS AMBIENTALES

Tras el descubrimiento de las MA, Runyon propuso una clasificación basada en la morfología de las colonias y su pigmentación. Esta clasificación ha dado paso a otras que incluyen hallazgos clínicos y epidemiológicos y que son más útiles desde el punto de vista práctico (Tabla 1).

No existen evidencias de la transmisión desde animales infectados al hombre y diversos estudios sugieren que la transmisión persona-persona es improbable (incluso entre pacientes con fibrosis quística), produciéndose la mayoría de los casos a partir de microorganismos distribuidos en el medio ambiente. El mecanismo de transmisión es la aerosolización en la afección respiratoria y la ingestión en el caso de linfadenitis en niños y en las formas diseminadas de pacientes con SIDA. En infecciones de partes blandas se ha descrito la inoculación directa a partir del agua y

otros materiales. Se desconoce aún si existe un periodo de latencia tras la infección, aunque en el caso de MAC se cree que la enfermedad diseminada se produce por progresión de la infección primaria^(1-5,7-9). Estudios con técnicas de intradermoreacción frente a antígenos micobacterianos de MA indican que un porcentaje sustancial de la población está previamente infectada de forma asintomática⁽⁹⁾.

En los países desarrollados se describen tasas de incidencia de entre 1 y 1,8 casos/10⁵/año⁽⁹⁾. Sin embargo, al no ser una enfermedad de declaración obligatoria, los datos acerca de su incidencia y prevalencia son escasos y ligados a las posibilidades de aislamiento e identificación de los laboratorios locales. Además, el hecho de que pueden ser cultivadas en fuentes ambientales relacionadas con el hombre hace que su aislamiento en algunas situaciones obligue a descartar una posible contaminación de la muestra estudiada. En pacientes con patología respiratoria crónica su detección en muestras respiratorias puede indicar colonización y no enfermedad. Todos estos hechos dificultan la obtención de unos resultados fiables en cuanto a la frecuencia de infección y enfermedad¹.

A pesar de lo anterior, se ha descrito un aumento importante en la incidencia de estas micobacterias en los últimos años, que se ha relacionado con los siguientes factores: 1) Incremento en la prevalencia de la EPOC; 2) Mejora de las técnicas de diagnóstico; 3) Naturaleza de los microorganismos; 4) Aumento del reconocimiento clínico de la enfermedad; 5) Descripción en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en infectados por el VIH^(3-5,7-9).

Existe una gran variabilidad geográfica, tanto en la prevalencia de la enfermedad como de las especies responsables de las mismas, incluso en la misma zona a lo largo del tiempo⁽¹⁾. En EE.UU. las zonas más afectas por MAC se sitúan en los estados atlánticos del sudeste del país y en la frontera con Canadá. Mientras, *M. kansasii* es más frecuente en los estados del medio oeste y del sur. Las tasas anuales de enfermedad se sitúan, en este país, entre el 2 y el 4 por 10⁵ (50-60% por MAC, 20% por *M. kansasii* y 10% por MCR). En Europa las tasas más altas se dan en Gales, Escocia y centroeuropa, fundamentalmente en la República Checa, dónde *M. kansasii* es un germen endémico en las comunidades mineras de esta zona⁽⁹⁾.

Las tasas de infección y enfermedad por MA parecen incrementarse de forma inversa a las de tubercu-

losis en una zona determinada, especulándose que la infección por MTB o la BCG producirían una inmunidad cruzada protectora frente a MA^(1,7-9).

Existen numerosos factores de riesgo relacionados con la enfermedad por micobacterias ambientales. En primer lugar la presencia de enfermedades coexistentes que alteran la inmunidad local como la EPOC, neumoconiosis, bronquiectasias, tuberculosis previa, fibrosis postradioterapia, aspiración crónica (enfermedad esofágica), fibrosis quística, o alteraciones de la inmunidad sistémica como la infección por el VIH, el déficit de α 1-antitripsina, el alcoholismo, la presencia de neoplasias, la diabetes mellitus, el tratamiento con antagonistas del FNT- α o las alteraciones genéticas que implican defectos en la producción de interferón- γ o interleuquina-12. Algunos estudios encuentran un elevado porcentaje (40%) sin factores de riesgo^(1,9).

Su incidencia parece mayor en zonas templadas y de costa. *M. kansasii* se ha encontrado con más frecuencia en zonas urbanas (su principal reservorio es el agua potable) mientras que MAC es más prevalente en zonas rurales. Las MA son más frecuentes en zonas mineras y fuertemente industrializadas, mediado por la mayor incidencia de neumoconiosis en estas zonas⁽¹⁻⁵⁾.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS MICOBACTERIAS AMBIENTALES^(1,4,5,9-11)

Actualmente existen catalogadas más de 125 MA⁽⁹⁾. El gen 16S del rRNA está muy conservado en las mismas, de tal forma que diferencias en su secuenciación superiores al 1% definen una nueva especie. Es muy probable que el número de especies continúe creciendo a medida que se incrementen los estudios de este gen en aislamientos clínicos. La significación clínica de la separación de estas nuevas especies carece, en muchos casos, de importancia a nivel diagnóstico o terapéutico.

La obtención y transporte de las muestras debe ser ágil. En el caso de muestras no estériles es preciso su refrigeración para evitar el sobrecrecimiento de gérmenes contaminantes que dificultarán el aislamiento de las MA y ha de valorarse la posible contaminación del instrumental. La baciloscopia es el procedimiento inicial aunque es poco sensible (22-65%). Las técnicas de tinción más utilizadas son las habituales mediante carbón fuschina (Ziehl-Neelsen o Kinyoun) o fluorocromos (auramina o rodamina), los casos dudosos han de ser confirmados mediante

una tinción de Z-Neelsen (menos sensible pero más específica). Una baciloscopia negativa no descarta la posibilidad de MA, sobre todo en el caso de MCR que se tiñen peor con las técnicas de fluorescencia. Las contaminaciones ambientales rara vez producen baciloscopias positivas debido al escaso número de microorganismos presentes.

El cultivo es necesario por su mayor sensibilidad, además de permitir una correcta identificación de la micobacteria y la realización de pruebas de sensibilidad. Previamente, las muestras no estériles deben ser homogeneizadas, descontaminadas y concentradas. Estos procedimientos eliminarán la flora normal (bacterias, hongos) y otros contaminantes de crecimiento más rápido, aunque en algunos casos pueden alterar su crecimiento (las MA sobre todo las MCR son más sensibles a estas técnicas que MTB). El procedimiento más empleado (N-acetilcisteína/NaOH) puede matar hasta el 33% de las micobacterias de una muestra, aunque algunos procedimientos pueden eliminar hasta el 70% de las mismas. En muestras respiratorias muy contaminadas, como pacientes con fibrosis quística, el aislamiento de MA es muy difícil^(1,9,10).

Los CDC recomiendan el empleo simultáneo de medios sólidos y líquidos de cultivo para acelerar la detección y aumentar el rendimiento de los mismos. Los medios sólidos permiten la cuantificación del crecimiento (generalmente de 0 a 4+), aspecto importante para estimar la significación clínica y respuesta al tratamiento. El medio de Middlebrook 7H10 o 7H11 es el medio sólido de elección debido a que ofrece mayor rapidez en la detección de crecimiento, mejor observación de la morfología de las colonias. El medio de Löwenstein-Jensen, aunque es excelente para la recuperación de *M. tuberculosis*, en general es inferior al agar Middlebrook para *M. avium complex*^(5,9,10).

En cuanto a los medios de cultivo líquidos, poseen una mayor sensibilidad y rapidez en la detección de crecimiento. Sin embargo, también tienen unas mayores tasas de contaminación, dificultad para reconocer cultivos mixtos e incapacidad para observar la morfología de las colonias. Los principales medios líquidos son^(1,4): 1) Medios líquidos tradicionales (Middlebrook 7H9); 2) BACTEC 460 TB (M7H12: M7H9 modificado) con ácido palmítico marcado con ¹⁴C. Está considerado como patrón de referencia del cultivo, realizando una lectura automatizada por radiactividad; 3) SEPTICHECK: medio

bifásico con un medio líquido enriquecido (M7H9) y tres medios sólidos. Permite la recuperación de la mayor parte de MA pero no es un medio rápido; 4) *Micobacterial Growth Indicator Tube* (MGIT): M7H9 enriquecido que contiene un sensor fluorescente. Realiza una lectura visual por fluorescencia; 5) Los nuevos sistemas automatizados no radiométricos de cultivo como el BACTEC 9000 MB, MB Redox, MB/BacT y el ESPII son claras alternativas al sistema radiométrico BACTEC 460 TB. Todos ellos tienen una sensibilidad comparable a este último, exceptuando el MGIT que muestra un mejor rendimiento en el aislamiento de MAC y otras MA. Con la excepción de los sistemas BACTEC 460 TB y el BACTEC 9000 MB, estos nuevos métodos no pueden utilizarse para la inoculación directa de sangre.

La mayoría de las micobacterias de crecimiento lento son detectables en los medios sólidos en 2-4 semanas, mientras que en el sistema radiométrico BACTEC lo son en 1-2 semanas. La mayoría de las MCR son detectables en 7 días en medios sólidos e incluso antes en medios líquidos. Los cultivos generalmente se incuban a 35-37°C durante 6 semanas, existiendo algunas excepciones como el *M. haemophilum* que precisa medios sólidos (M7H10 o L-Jensen) y añadir hemina (factor X) o citrato amónico férrico. *M. genavense* solo crece en muestras de sangre cultivadas en medio BACTEC 13A y requiere al menos 8 semanas de incubación. *M. conspicuum* crece en medio BACTEC a 35-37°C, pero en medio sólido requiere temperaturas más bajas (22 a 33°C durante varias semanas). El mayor cambio en las técnicas de cultivo de las especies de MA es la necesidad de incubar las muestras de piel o tejidos blandos a dos temperaturas: 35°C y 28-32°C. Esto se debe a que *M. haemophilum*, *M. ulcerans*, *M. marinum* y *M. chelonae*, crecen mejor o únicamente a bajas temperaturas. Otras especies, como *M. avium* subespecie *paratuberculosis* y *M. genavense*, precisan suplementos de mycobactina J⁽⁴⁾.

Los métodos actuales de identificación se basan en pruebas de ADN (AccuProbe; Gen-Probe Inc, San Diego, CA) mediante hibridación de ácidos nucleicos, lo que permite una rápida identificación de la micobacteria (2 horas) y pueden ser aplicados en medios sólidos y líquidos. Están basados en la detección del 16S rRNA. Existen comercializadas pruebas para la detección de *M. tuberculosis complex*, MAC, *M. kansasii* y *M. gordonae*. A pesar de que este último rara

vez ha sido asociado con enfermedad, es una de las MA aisladas con mayor frecuencia, por lo que su aislamiento permite una rápida toma de decisiones en el paciente con sospecha de enfermedad por MA. Tienen una especificidad del 100%, con una sensibilidad de entre el 85 y el 100%. Hay que señalar que no todas las subespecies de *M. kansasii* son identificadas con esta prueba, por lo que puede haber falsos negativos (< 3%). Además puede haber reacciones cruzadas entre MTB y *M. celatum*. Estas pruebas no pueden emplearse sobre muestras clínicas de forma directa.

Otras técnicas de identificación incluyen la cromatografía líquida de alta calidad basada en el análisis de los ácidos micólicos propios de cada micobacteria, que aunque rápida es muy costosa y requiere personal muy experto. También es posible emplear técnicas de PCR, el actual método comercializado (Inno-LiPA Mycobacteria; Innogenetics N.V., Ghent, Belgium) permite la identificación de *M. tuberculosis complex*, MAC, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. scrofulaceum* y *M. chelonae* a partir de medios sólidos y líquidos. Una ventaja de este método es que permitiría detectar crecimientos múltiples en una misma muestra en caso de infecciones mixtas.

Las nuevas técnicas de identificación basadas en la secuenciación del gen 16S rRNA han permitido diferenciar nuevas especies. Sin embargo, en ocasiones estas diferencias son de tan solo 2 nucleótidos (p. e., *M. szulgai* y *M. malmoense*)⁽¹²⁾.

Las pruebas de sensibilidad no están estandarizadas para las MA. Solo existen normativas disponibles para aplicar en el caso de MCR, *M. kansasii* y MAC, no existiendo experiencia suficiente para hacer recomendaciones respecto a otras MA^(9,11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS^(1,3-5,9,11)

Las MA pueden aislarse en muestras respiratorias de forma habitual. El término "colonización" describe el aislamiento de estos gérmenes en muestras respiratorias sin evidencia clínica de enfermedad. Incluso en estas circunstancias es muy difícil establecer si realmente existe un bajo grado de enfermedad o si estos aislamientos únicamente representan contaminaciones repetidas de origen medioambiental. La guía de la ATS para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MA es la más utilizada actualmente (Tabla 2)⁽⁹⁻¹⁴⁾:

TABLA 2. Criterios de la American Thoracic Society para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales.

| Criterios clínicos | Criterios radiológicos | Criterios microbiológicos* |
|--|--|--|
| 1) Síntomas y signos compatibles (tos, fiebre, pérdida de peso, hemoptisis, disnea) con deterioro del estado clínico 2) Exclusión de otras enfermedades o tratamientos de otras patologías que pudieran provocar un deterioro clínico | 1) En radiología simple de tórax: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrados con o sin cavitación • Cavitación • Nódulos únicos o múltiples 2) En TAC de alta resolución: <ul style="list-style-type: none"> • Múltiples nódulos de pequeño tamaño • Bronquiectasias multifocales con o sin pequeños nódulos pulmonares | 1) Dos o más cultivos de esputo + 2) Un aspirado bronquial o lavado broncoalveolar con crecimiento abundante o con BK + 3) Una BTB o biopsia pulmonar con cultivo + 4) Cualquier cultivo + de una muestra estéril |

*Siempre que se cumplan uno o más de estos criterios. Estos resultados pueden ser obtenidos a lo largo de varios meses de seguimiento. En el caso de que la biopsia encuentre inflamación granulomatosa pero el cultivo de la misma sea negativo, el aislamiento en esputo o aspirado bronquial de MA incluso en escaso número con o sin BK + sería suficiente para establecer el diagnóstico. Se recomienda consultar con un experto en el tema en el caso del aislamiento de MA infrecuentes o relacionadas con contaminación ambiental.

Los pacientes en los que se sospeche enfermedad por MA pero que no reúnen todos los criterios diagnósticos deben ser seguidos hasta que el diagnóstico esté firmemente establecido o descartado.

Una vez establecido el diagnóstico de enfermedad por MA, el inicio del tratamiento se basará en la valoración individual de los riesgos y beneficios del mismo.

En pacientes inmunodeprimidos se aceptan los mismos criterios, con la excepción de que se considera diagnóstico un cultivo + incluso con escaso número de colonias.

En el caso de enfermedad diseminada por MAC en pacientes con SIDA, la sensibilidad de los hemocultivos alcanza el 95%. Es posible aislar MAC de forma repetida en el esputo de pacientes con SIDA sin evidencia de enfermedad pulmonar o diseminada.

BK: baciloscopia. BTB: biopsia transbronquial.

Manifestaciones clínicas^(1,5,7-9,11)

1. Enfermedad pulmonar

Es la afectación más frecuente en pacientes inmunocompetentes, sobre todo en caso de MAC y *M. kansasii*. Los síntomas son inespecíficos (tos, hemoptisis, disnea, fiebre, sudoración, pérdida de peso), de curso crónico e indistinguibles de los producidos por *M. tuberculosis*. En casos excepcionales, el paciente está asintomático. En muchos casos la clínica puede estar enmascarada por síntomas de la enfermedad de base que suelen ser similares (bronquitis crónica, bronquiectasias, neumoconiosis).

2. Linfadenitis periférica

Sobre todo en niños de 1-5 años de edad, afectando a adenopatías de cabeza y cuello. En el 70-80% de los casos se aísla *M. avium complex*. En Australia y EE.UU. le sigue en frecuencia *M. scrofulaceum*, mientras que en el norte de Europa es *M. malmoense*. En la población infantil, solo el 10% de las linfadenitis periféricas producidas por micobacterias son debidas a MTB, a diferencia de lo que ocurre en adultos (90%). Esto es de gran interés, ya que en el caso de linfadenitis localizada por MAC el

tratamiento de elección es la escisión quirúrgica (tasa de curación superior al 90%).

3. Infecciones de piel, tejidos blandos y huesos

Fundamentalmente producidas por *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. marinum* y *M. ulcerans*. Generalmente tras lesiones traumáticas, aunque también se han descrito infecciones nosocomiales en catéteres intravenosos o intraperitoneales, cirugía de mamoplastia o *by-pass* cardiaco. *M. marinum* produce el llamado granuloma de la piscina, caracterizado por lesiones solitarias en forma pápula en una extremidad. *M. ulcerans* es el causante de la "úlcer de Buruli", consistente en úlceras cutáneas de curso crónico y progresivo. Esta enfermedad es excepcional fuera del continente africano.

4. Micobacterias de crecimiento rápido (Grupo IV de Runyon)^(1,4,7-9,13)

Se diferencian del resto de MA por su velocidad de crecimiento (< 7 días) y por su resistencia a la mayoría de los fármacos antituberculosos clásicos. Pueden producir numerosos cuadros clínicos, incluyendo infecciones de la piel, osteomielitis, linfadenitis, enfermedad diseminada, meningitis, infecciones de

heridas quirúrgicas e infecciones protésicas. La afectación pulmonar es fundamentalmente ocasionada por *M. abscessus* y *M. fortuitum* y muy raras veces por *M. chelonae*. Muchos laboratorios no tienen la capacidad de diferenciar *M. abscessus* de *M. chelonae*, lo cual es importante porque el tratamiento es muy diferente. Las principales especies implicadas en patología humana se recogen en la tabla 1.

En un elevado porcentaje de estos pacientes (60%) no existen factores de riesgo predisponentes, no son patógenos habituales en pacientes con SIDA y, únicamente, la aspiración crónica de contenido gástrico se ha destacado como factor favorecedor para la enfermedad pulmonar (*M. fortuitum*). También se ha descrito en fibrosis quística en relación con bronquiectasias diseminadas (*M. abscessus*).

Las alteraciones radiográficas son inespecíficas predominando los infiltrados reticulonodulares en ambos lóbulos superiores (80%) y la presencia de cavitaciones es poco habitual (20%). Es frecuente la aparición de bronquiectasias cilíndricas y nódulos múltiples, al igual que ocurre con MAC.

Los criterios diagnósticos son similares a los empleados con otras MA, si bien es importante tener en cuenta que *M. abscessus* es mucho más virulento que *M. fortuitum*, por lo que un aislamiento del primero casi siempre irá asociado a enfermedad activa¹.

5. Situaciones especiales

Fibrosis quística^(1,8)

La MA aislada más frecuentemente en esputo es MAC, aunque también se han descrito casos de *M. kansasii*, *M. abscessus* (en un 4% de los casos asociada a MAC) y *M. fortuitum*. Diversos estudios han encontrado una prevalencia en estos pacientes de entre el 4% y el 19,5%. Parece incrementarse con la edad (hasta del 40% en pacientes mayores de 40 años), aunque en pacientes más jóvenes es más frecuente el *M. abscessus*⁽¹⁴⁾. Estos enfermos parecen tener mejor función pulmonar, menos aislamientos de *P. aeruginosa* y más de *S. aureus*.

El aislamiento es más dificultoso y la valoración de su capacidad patogénica es problemática, precisándose aislamientos múltiples y progresión radiográfica. Se han descrito lesiones radiográficas similares a las que presentan pacientes sin fibrosis quística (bronquiectasias, nódulos o consolidaciones). En general se recomienda

aplicar los mismos criterios diagnósticos que se utilizan en pacientes sin FQ.

Es preciso valorar el papel de otros copatógenos más comunes que deben ser tratados de forma previa y evidenciar deterioro clínico o funcional (FEV₁) antes de indicar una terapéutica específica. En casos sin evidencia clínico-radiológica de progresión o sin deterioro funcional puede adoptarse una conducta expectante y valorarlos anualmente al igual que aquellos en los que se considere el tratamiento con macrólidos en monoterapia como inmunomodulador.

Neumonitis por hipersensibilidad^(1,7-9)

Este síndrome se denomina "pulmón de la sauna". Se piensa que los productos clorados empleados en la desinfección de piscinas o saunas acaban con la flora no micobacteriana, permitiendo el sobrecrecimiento del MAC. No se sabe si solo está implicado el MAC o si existen otros cofactores (antígenos orgánicos o inorgánicos). Un síndrome similar se ha descrito asociado a la exposición ocupacional a los líquidos empleados en la fabricación de metales (parafinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos) en relación con su contaminación por *M. immunogenicum*.

Los pacientes afectados por el "pulmón de sauna" suelen ser más jóvenes que los afectados por las formas clásicas de MAC y presentan una sintomatología subaguda (disnea, tos y fiebre). En raras ocasiones provocan un fallo respiratorio grave. Se suele aislar el MAC en esputo, BAS, BAL, biopsias pulmonares y en el agua de estos sistemas. La histopatología evidencia granulomas no necrotizantes (centrilobulares y broncocéntricos) y neumonía organizativa o intersticial. Las alteraciones radiográficas incluyen infiltrados difusos de tipo nodulillar. El TACAR muestra opacidades en vidrio deslustrado y patrón en mosaico. Para su diagnóstico son precisos la presencia de criterios clínicos, radiográficos y microbiológicos al igual que en el caso de otras enfermedades causadas por MA.

Existen controversias en cuanto a la naturaleza del proceso (inflamatorio, infeccioso o ambos) por lo que no existen unas directrices terapéuticas claramente establecidas. En general, se recomienda evitar la exposición, tratamiento antibiótico, corticoideo o ambos. A diferencia de otras formas de enfermedad por MAC, el tratamiento antibiótico no debe ser tan prolongado, empleándose regímenes de 3 a 6 meses con lo que la curación es la regla.

Pacientes infectados por el VIH^(1,7,8,15)

A pesar del descenso de las infecciones por MA tras la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), continúan siendo una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes con SIDA. MAC es el germen más frecuente, siendo la inmunosupresión el factor de riesgo más importante para la aparición de enfermedad diseminada (mediana de CD4 < 50 células/mm³, niveles de ARN del VIH > 10⁵ copias/ml). Se ha postulado que la infección por *M. bovis* (BCG) o *M. tuberculosis* provoca inmunidad cruzada frente a este microorganismo. La enfermedad diseminada es la presentación más frecuente, consecuencia de la infección primaria por vía inhalatoria y sobre todo digestiva, provocando una aceleración de la infección por el VIH al activar su replicación. La sintomatología es, predominantemente, de tipo general (fiebre [87%], sudoración [78%], pérdida de peso) o digestivo (náuseas, vómitos, diarrea [47%], dolor abdominal [35%]). Son frecuentes la hepatoesplenomegalia (24%), adenopatías abdominales (37%) o mediastínicas (10%) y la evidencia de anemia y elevación de la fosfatasa alcalina. Se han descritos osteomielitis, pancreatitis, meningoencefalitis y abscesos abdominales o de partes blandas. La afectación pulmonar ocurre en menos del 5% de los casos diseminados, aunque puede aparecer como forma aislada. Recientemente se han descrito casos de síndrome de reconstitución inmune asociados a esta micobacteria al igual que ocurre con MTB^(1,8,9).

M. kansasii es la segunda MA más frecuentemente aislada y también aparece en fases de avanzada inmunosupresión. Típicamente, se presenta en forma de enfermedad pulmonar aislada (> 70%) y sus manifestaciones clínicas son indistinguibles de la tuberculosis. Las formas diseminadas son menos habituales, al igual que la afectación extrapulmonar aislada (20%).

Otros gérmenes aislados incluyen las MCR, *M. gordonae* (causante de enfermedad pulmonar y diseminada), *M. genavense* (de difícil aislamiento, produciendo enfermedad diseminada similar a MAC) y *M. xenopi* (en general contaminante, aunque puede provocar formas pulmonares o diseminadas).

Enfermedad diseminada en pacientes sin SIDA^(1,5,8,9)

(Trasplantados, tratamientos inmunosupresores, neoplasias hematológicas). La MA más frecuentemente implicada es MAC, que suele presentarse como fiebre

de origen desconocido. La enfermedad por *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. haemophilum* generalmente se presenta como nódulos subcutáneos múltiples o abscesos que pueden drenar espontáneamente. La mortalidad está relacionada con el tipo y la severidad de la enfermedad de base. El cultivo de muestras estériles (médula ósea, sangre) o de los nódulos subcutáneos suele proporcionar el diagnóstico.

Alteraciones radiográficas^(1,5,8,9,11,16,17)

Diversos estudios^(1,16) han tratado de establecer diferencias frente a MTB con resultados dispares, si bien estas han sido sutiles y poco discriminatorias. Hay que tener en cuenta que, en la mayoría de los casos, estas alteraciones serán atribuidas inicialmente a MTB o se considerarán lesiones de tipo residual por su lenta progresión.

La presencia de cavitación es frecuente (38%-88%), sobre todo en el caso de *M. kansasii*. Pueden ser múltiples (hasta en el 79%), suelen tener una pared fina y ser de menor tamaño que las producidas por *M. tuberculosis*. En general se afectan los segmentos apicales y posteriores de lóbulos superiores (92%), asociándose a engrosamientos pleuroapicales y pérdida de volumen. La diseminación endobronquial se ha descrito hasta en el 76% de los casos. En el caso de MAC la enfermedad bilateral parece ser más frecuente^(1,17). Es posible encontrar, aunque con menor frecuencia, lesiones en localizaciones atípicas, patrones miliare, infiltrados intersticiales, nódulos o masas. La presencia de derrame pleural (5-15%) o de adenopatías hiliomediastínicas (5%) es poco habitual.

En el caso de MAC se han descrito patrones específicos^(1,17,18) como el "síndrome de Lady Windermere" que afecta sobre todo a mujeres de edad avanzada sin los factores predisponentes "clásicos". Estos pacientes suelen tener anomalías anatómicas (*pectus excavatum*, cifoescoliosis) o prolapso mitral. Las alteraciones radiográficas incluyen la asociación de bronquiectasias cilíndricas, sobre todo en lóbulo medio y lingula, junto con pequeños nódulos centrolobulillares (< 5 mm) y opacidades focales de mayor tamaño. La combinación de estos hallazgos parece tener una elevada sensibilidad (80%) y especificidad (87%) para enfermedad pulmonar por MAC, incluso si los estudios microbiológicos iniciales son negativos. Hallazgos similares han sido descritos en la enfermedad pulmonar por *M. abscessus*, incluso se han descrito infecciones mixtas por

ambas micobacterias y asociados a gérmenes como *P. aeruginosa*.

Es importante tener en cuenta que no siempre es posible conocer con certeza si algunas de estas alteraciones radiográficas son causadas por la MA o si la infección apareció como consecuencia de las mismas (p. e., bronquiectasias). En cualquier caso, es importante tener en cuenta que el diagnóstico de enfermedad activa es difícil de establecerse sin alteraciones radiográficas compatibles^(1,9).

En pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en sujetos con SIDA, las alteraciones radiográficas suelen ser patrones alveolares o intersticiales difusos o de localización atípica. También pueden presentar adenopatías mediastínicas o incluso radiografía de tórax normal. Solo una cuarta parte de los casos muestran patrones radiográficos "clásicos". No es infrecuente encontrar otros copatógenos pulmonares asociados (*P. jirovecii*, bacterias, etc.)⁽⁵⁾.

Hallazgos microbiológicos

Debido a su carácter ambiental hay que descartar que, tanto las alteraciones clínicas como radiográficas, no son causadas por una patología intercurrente (cáncer, bronquiectasias, tuberculosis residual). Por este motivo es preciso el aislamiento de la MA en varias muestras respiratorias a lo largo del tiempo (Tabla 2). Algunos autores han criticado los criterios de la ATS, sobre todo en el caso de *M. kansasii* (donde casi todos los aislamientos respiratorios son indicativos de enfermedad activa) y en pacientes muy inmunodeprimidos (SIDA), en los que retrasos en el inicio del tratamiento han conllevado una elevada mortalidad precoz. Hoy se recomienda iniciar el tratamiento incluso con un solo cultivo de esputo positivo en pacientes inmunodeprimidos^(1,9).

Algunas especies son rara vez patógenas y su aislamiento en muestras respiratorias suele indicar contaminación como *M. gordonae*, *M. terrae complex*, *M. mucogenicum* y *M. scrofulaceum*. Otras especies son frecuentes contaminantes del agua corriente, como *M. simiae* y el *M. lentiflavum*.

Es muy importante el seguimiento del paciente y establecer de forma clara la progresión radiográfica y clínica, lo que en ocasiones precisa de seguimientos prolongados (3 a 9 meses), ya que los microorganismos pueden aislarse de forma intermitente en las muestras respiratorias, por lo que suele ser necesario hacer entre 6 y 10 cultivos a lo largo de este tiempo¹.

TRATAMIENTO^(1,5,7-9,11,19,20) (Tablas 3 y 4)

M. kansasii

Las cepas salvajes suelen ser susceptibles a rifampicina (CMI < 1 µg/ml), rifabutin (< 0,5 µg/ml), isoniazida (1-4 µg/ml), etambutol (< 5 µg/ml), etionamida, amikacina, estreptomycin (2-8 µg/ml), claritromicina (< 0,25 µg/ml), ciprofloxacino (0,5-2 µg/ml), moxifloxacino (< 0,025 µg/ml) y sulfametoxazol (< 4 µg/ml). Son resistentes a pirazinamida y capreomicina. La cepas con resistencia elevada a rifampicina (> 8 µg/ml) presentan resistencia cruzada con rifabutin. Las CMI a isoniazida son entre 10 y 50 veces superiores a las que tiene MTB (< 0,1 µg/ml), siendo similares las CMI frente a etambutol.

Aunque es menos susceptible *in vitro* a isoniazida y estreptomycin que MTB, es susceptible a los niveles sanguíneos alcanzados por estas drogas por lo que en caso de estar clínicamente indicadas se recomienda su uso a pesar de los resultados de las pruebas de sensibilidad. La única droga en la que la resistencia *in vitro* se ha asociado con fracasos terapéuticos es la rifampicina. Por este motivo se recomienda testar todos los aislamientos iniciales frente a esta droga, así como todos los casos en los que se sospeche fracaso terapéutico o en las recaídas. Si se comprueba resistencia a esta droga es necesario testar todos los fármacos disponibles comentados con anterioridad.

Sin rifampicina la negativización del esputo oscila entre el 52-81% a los 6 meses de tratamiento y las recaídas superan el 10%. Con esta droga la negativización del esputo a los 4 meses es del 100%, la tasa de recaídas del 0,8% y la de fracasos del 1,1%. Las actuales recomendaciones de la ATS⁽⁹⁾ se describen en la tabla 3. Algunos estudios⁽¹⁹⁾ han recomendado pautas cortas (9 meses) solo con rifampicina y etambutol, sugiriendo que la isoniazida no es necesaria en el tratamiento pero con tasas de recaídas elevadas.

En caso de resistencia a la rifampicina se han utilizado regímenes con estreptomycin o amikacina, isoniazida a altas dosis (900 mg/día), etambutol (25 mg/kg/día) y sulfametoxazol (1 g/8 horas), que se mantendría hasta 12-15 meses tras la negativización de los cultivos en esputo. En esta situación los aminoglucósidos podrían ser sustituidos por claritromicina, recomendándose también en pacientes resistentes, con intolerancia a la rifampicina o con SIDA. Las nuevas quinolonas (moxifloxacino) también podrían tener un papel

TABLA 3. Pautas recomendadas para el tratamiento de las principales micobacterias ambientales.

| <i>M. kansasii</i> | <i>M. avium complex</i> | <i>M. abscessus</i> ⁶ | <i>M. fortuitum</i> ⁶ |
|--|--|--|---|
| <p>1) Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente inmunocompetente o VIH sin tratamiento con IP o ITINN</p> <ul style="list-style-type: none"> Ripampicina 600 mg/día + Isoniazida 300 mg/día + Etambutol 15 mg/kg <i>Duración: 18 meses (o 12 meses tras negativización del cultivo de esputo)*</i> | <p>1) Enfermedad pulmonar cavitaria no tratada previamente en pacientes no infectados por el VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> Claritromicina 500 mg/12 h o Azitromicina 250 mg/día (o 500 mg/3 veces en semana) + Rifampicina 600 mg/día o Rifabutina 300 mg/día + Etambutol 15 mg/kg (hasta fin de tratamiento)¹ Amikacina 15-20 mg/kg o Estreptomicina (500-750 mg/día)² <i>Duración: 24 meses (o al menos 12 meses tras la negativización del cultivo de esputo)³</i> | <ul style="list-style-type: none"> Claritromicina 500 mg/12 h o Azitromicina 250 mg/día + Amikacina 10-15 mg/kg/día (en dos dosis) + Cefoxitina 200 mg/kg (12 g/día), mínimo 2 semanas o Imipenem 500 mg/6-12 h <i>Duración: 6-12 meses⁷</i> | <ul style="list-style-type: none"> Claritromicina 500 mg/12 h + Doxiciclina 100 mg/día⁸ o Cotrimoxazol forte/12 h o Levofloxacino 500-750 mg/día <i>Duración: 6-12 meses</i> |
| <p>2) Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente inmunocompetente con resistencia o intolerancia a rifampicina</p> <ul style="list-style-type: none"> Claritromicina 500 mg/12 h + Isoniazida 900 mg/día + Etambutol 25 mg/día + Sulfametoxazol 1 g/8 h <i>Igual duración*</i> | <p>2) Enfermedad pulmonar o diseminada en infectados por el VIH⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> Claritromicina 500 mg/12 h o Azitromicina 500 mg/día + Etambutol 15 mg/kg + Rifampicina 600 mg/día o Rifabutina 150-300 mg/día <i>Duración: 24 meses (o al menos 12 meses tras la negativización del cultivo de esputo)³</i> | | |
| <p>3) Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente VIH en tratamiento con IP o ITINN</p> <ul style="list-style-type: none"> Claritromicina 500 mg/12 h + Rifabutina 150 mg/día + Etambutol 15 mg/kg + Isoniazida 300 mg/día <i>Igual duración o decidir en función de la situación inmunitaria*</i> | <p>3) Profilaxis en pacientes con SIDA (CD4 < 50 c/mm³)⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> Azitromicina 1.200 mg/ semanales o Claritromicina 500 mg/12 h o Rifabutina 150-300 mg/día | | |

*En casos de enfermedad severa se recomienda añadir estreptomicina (0,5-1g/día) intramuscular diaria o cinco veces por semana (los 2-3 primeros meses), seguido de su administración 3 veces en semana hasta los 6 meses (también podría emplearse amikacina).

No existe pauta de profilaxis en pacientes VIH +.

¹En formas nodulares o bronquiectásicas menos avanzadas podría emplearse un régimen en 3 dosis semanales (claritromicina 1.000 mg o azitromicina 500-600 mg + rifampicina 600 mg + etambutol 25 mg/kg) o un régimen diario de dos fármacos (claritromicina + etambutol).

²Considerar añadir amikacina o estreptomicina los primeros meses de tratamiento (dosis diaria o 3 veces en semana) en formas fibrocavitarias avanzadas. También podría administrarse por vía inhalatoria (tobramicina 300 mg/día, amikacina 5-10 mg/kg/día).

³Las pautas de 12 meses se han asociado a elevadas tasas de recaídas. En pacientes con fracasos en el tratamiento se puede intentar una pauta con isoniazida (300 mg/día), rifampicina (60 mg/día), etambutol (25 mg/kg/día) los dos primeros meses y posteriormente 15 mg/kg/día y estreptomicina (750 mg/día) los 3-6 primeros meses de tratamiento.

⁴Claritromicina negativiza la bacteriemia más rápidamente que azitromicina. No hay estudios de pautas intermitentes para el tratamiento de las formas diseminadas en estos pacientes. En el caso de pacientes con SIDA sin tratamiento antirretroviral, se mantendrá de forma indefinida. La duración del tratamiento en pacientes VIH + con terapia antirretroviral se mantendrá tras 12 meses del control clínico y microbiológico de la enfermedad por MAC, siempre que durante este tiempo el recuento de CD4 esté por encima de 100 células/mm³. Se reintroducirá la profilaxis secundaria cuando el recuento desciende por debajo de 100 células/mm³.

⁵Reducen el riesgo de bacteriemia entre el 50-60%. Se suspenderá en pacientes con respuesta a tratamiento antirretroviral y conteo de CD4 > 100 células/mm³ durante más de 3 meses. El empleo de macrólidos provoca la aparición de cepas resistentes entre el 11-58% de los casos, este hecho no se ha observado con rifabutina.

⁶La utilización de estos fármacos siempre debe basarse en estudios previos de sensibilidad.

⁷Se recomienda emplear el macrólido asociado a amikacina y a cefoxitina o imipenem. Pauta recomendada para infecciones pulmonares. En infecciones graves no pulmonares se recomienda un mínimo de 4 meses de tratamiento y para las infecciones óseas 6 meses. La cirugía está indicada en caso de infección extensa, formación de abscesos o cuando el tratamiento origine problemas.

⁸Pueden utilizarse uno o dos de estos fármacos. Levofloxacino puede sustituirse por moxifloxacino (400 mg/día).

IP: inhibidor de la proteasa. ITINN: inhibidores de la transcriptas inversa no nucleósidos.

| TABLA 4. Principales características de otras micobacterias ambientales. | | | |
|--|--|---|---|
| Especie | Epidemiología | Hallazgos clínicos | Sensibilidad |
| <i>M. genavense</i> | Nunca aislado de suelo o agua. Aislado en perros y pájaros domésticos. La mayor parte de aislamientos en SIDA. | Enfermedad diseminada en SIDA. | Amikacina, rifamicinas, quinolonas, estreptomycinina, claritromicina (siempre debe estar incluido en el tratamiento). |
| <i>M. goodii</i> | Frecuentemente aislado en el ambiente (agua corriente) y en laboratorios. Es la MA contaminante más frecuente (sobre todo muestras respiratorias, broncoscopios). Puede afectar a inmunodeprimidos (SIDA; trasplantados, en tto. esteroideo, neoplásicos). | | Etambutol, rifabutina, claritromicina, linezolid, quinolonas. |
| <i>M. haemophilum</i> | Precisa cultivarse a bajas temperaturas para ser aislado (28-30°C). Pacientes trasplantados, SIDA. | Piel, abscesos, linfadenitis, | Amikacina, claritromicina, ciprofloxacino, rifampicina, rifabutina. Quirúrgico (linfadenitis). |
| <i>M. immunogenum</i> | Pseudobrotes asociados con contaminación de lavadoras de broncoscopios o líquidos usados en la industria de metales. | Piel, articulaciones, catéteres centrales. | Amikacina, claritromicina. |
| <i>M. marinum</i> | Aguas almacenadas no cloradas (dulce o salada). | Granuloma de las piscinas (afecta a piel y hueso). | Etambutol + claritromicina (4-6 meses). Cotrimoxazol, rifampicina, rifabutina. No es necesario hacer test de sensibilidad de forma inicial. |
| <i>M. mucogenicum</i> | Antes se confundía con <i>M. chelonae</i> Su aislamiento respiratorio es casi siempre una contaminación. | Catéteres centrales, diálisis peritoneal. | Aminoglucósidos, ceftioxitina, claritromicina, doxiciclina, quinolonas, cotrimoxazol, imipenem. |
| <i>M. malmoense</i> | Suelos y aguas naturales. Norte de Europa (linfadenitis en niños y pulmonares). | Pulmonar, linfadenitis, tenosinovitis, cutánea, diseminada. | Isoniazida + rifampicina + etambutol + quinolona o macrólido. |
| <i>M. scrofulaceum</i> | Polvo casa, suelo, agua. Ha disminuido notablemente tras la aplicación sistemática de cloración de aguas potables. | Linfadenitis (niños), pulmonar, diseminada, piel. | Pocos datos (hacer pruebas de sensibilidad de todos los aislamientos). |
| <i>M. simiae</i> | Israel, Cuba, Sudoeste de EE.UU. Aislados en agua corriente (contaminante). Pacientes inmunodeprimidos o con patología previa pulmonar. Rara vez patógeno (21%). | Pulmonar, intraabdominal, diseminada (SIDA). | Claritromicina + moxifloxacino + cotrimoxazol. Linezolid. |
| <i>M. selegmatis</i> (MCR que incluye en su grupo a <i>M. wolinskyi</i> y <i>M. goodii</i>) | Rara vez causa infección. | Linfadenitis, celulitis, osteomielitis, infección de heridas (esternotomías), catéteres centrales, mamoplastias. Pulmonar (neumonía lipoidea) | Sulfonamidas, doxiciclina, imipenem, amikacina, etambutol. Tratamiento similar a <i>M. fortuitum</i> . Resistente a macrólidos. |
| <i>M. szulgai</i> | En raras ocasiones aislado de fuentes ambientales (siempre es patógeno). Enolismo, TBC previa, EPOC. | Pulmonar (indistinguible de TBC), tenosinovitis, bursitis, renal, linfadenitis, cutánea. | Sensible a todos los tuberculostáticos. Isoniazida + rifampicina + etambutol + pirazinamida. Macrólidos, quinolonas. |
| <i>M. terrae</i> (complex) Incluye <i>M. terrae</i> , <i>M. triviale</i> , <i>M. nonchromogenicum</i> y <i>M. hibernae</i> | | Tenosinovitis crónica de la mano, pulmonar (26%). | Macrólido + etambutol. Ciprofloxacino, linezolid. |
| <i>M. ulcerans</i> | Aguas naturales de zonas tropicales (África, Asia, Sudamérica). | Úlcera de Buruli (piel). Jóvenes. | Quirúrgico. Claritromicina y rifampicina como adyuvantes tras cirugía. |
| <i>M. xenopi</i> | Aislado en aguas salvajes, suelo, agua corriente (broncoscopios). Brotes nosocomiales. Canadá, Europa (Reino Unido). Afecta a pacientes con EPOC. | Pulmonar, partes blandas, articulaciones. | Claritromicina + rifampicina + etambutol + isoniazida. Es útil el moxifloxacino. Valorar cirugía en casos seleccionados o como tratamiento adyuvante. |

importante en estos casos, si bien no existen estudios clínicos que las avalen. En las linfadenitis en niños, el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica.

Mycobacterium avium complex

No existen firmes evidencias acerca de cuál es la mejor pauta terapéutica pero numerosas experiencias clínicas apoyan el tratamiento de la enfermedad cavitaria así como de las formas menos agresivas (bronquiectasias y nódulos)^(1,9).

Actualmente se indica testar frente a claritromicina a todos los aislamientos iniciales no tratados previamente con el fin de establecer su sensibilidad basal^(5,9,11). Prácticamente todas las cepas salvajes son sensibles a esta droga. También es recomendable testarla en las siguientes circunstancias: 1) Pacientes que han realizado un tratamiento previo con claritromicina; 2) Pacientes con enfermedad diseminada por MAC que previamente estaban en tratamiento profiláctico con claritromicina; 3) Pacientes en los que se ha documentado de forma previa un fracaso en el tratamiento o la profilaxis con este antibiótico. Los aislamientos previamente no tratados suelen tener una CMI ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ y son considerados sensibles, mientras que las recidivas tras un tratamiento con claritromicina tienen CMI > 32 $\mu\text{g/ml}$ y no responden a la misma. No es habitual encontrar cepas con sensibilidad intermedia, por lo que en estos casos deben repetirse los estudios de sensibilidad para aclarar estos resultados. El empleo de azitromicina debe basarse en los resultados de la sensibilidad a claritromicina por ser el primero difícil de testar por su mala solubilidad y existir resistencias cruzadas entre ambos. No existen otros fármacos en los que se haya correlacionado de forma adecuada la sensibilidad *in vitro* con la respuesta clínica por lo que no deben ser testados de forma rutinaria.

El otro fármaco esencial es la rifampicina, que puede presentar problemas al asociarse a claritromicina, ya que disminuye las concentraciones séricas de esta última. Estos problemas pueden solventarse empleando rifabutina que, además, tiene una CMI menor frente a MAC (pero suele presentar más problemas de intolerancia en pautas prolongadas y la claritromicina inhibe su eliminación, provocando niveles tóxicos), aumentando las dosis de claritromicina o sustituyendo esta por azitromicina.

Finalmente, el etambutol es el tercer fármaco indicado en asociación con los anteriores (en pacientes

con SIDA disminuye la recidiva de bacteriemia junto con claritromicina).

Algunos estudios sugieren que las pautas intermitentes (tres veces por semana) son tan eficaces como los tratamientos continuos. Otros fármacos potencialmente activos incluyen los aminoglucósidos (sobre todo amikacina), moxifloxacino, linezolid, cicloserina, clofamicina, etionamida o isoniazida, si bien no parece que los estudios de sensibilidad ante los mismos aporten ningún beneficio. Es importante individualizar el tratamiento en algunos casos, como en las formas no cavitarias con bronquiectasias o en pacientes muy ancianos, en quienes pautas de claritromicina y etambutol pueden ser efectivas y mejor toleradas^(1,9).

En aquellos pacientes que muestran negativización de los cultivos de esputo mientras están con el tratamiento pero que, tras finalizarlo, vuelven a mostrar cultivos positivos debe sospecharse una reinfección por una nueva cepa de MAC más que una recaída por la cepa previamente tratada. Estas reinfecciones suelen ser uniformemente sensibles a los macrólidos. En muchos casos estas reinfecciones están asociadas a la patología estructural de base del paciente (p. e., bronquiectasias).

En formas pulmonares localizadas, con pobre respuesta al tratamiento o con resistencias, se puede intentar la cirugía si la situación funcional del paciente lo permite. También está recomendada la escisión quirúrgica en niños con linfadenitis cervical y en los casos en los que se presente en forma de nódulo pulmonar solitario. En el caso de bronquiectasias es recomendable asociar pautas de higiene bronquial.

Tratamiento de otras micobacterias de crecimiento lento

El enfoque terapéutico de estos gérmenes varía enormemente, dependiendo de la especie y de su sensibilidad antimicrobiana, existiendo aún muchas lagunas sobre cuándo, cómo y durante cuánto tiempo tratar (Tabla 4). En cualquier caso, la gran mayoría de ellas tienen como base el tratamiento expresado para el complejo *M. avium*, con algunas variaciones específicas para cada especie⁽⁵⁾.

En el caso de *M. marinum*, puede ir desde la simple observación hasta la escisión quirúrgica. Un tratamiento adecuado sería el que administrase durante 3 meses claritromicina, doxiciclina, cotrimoxazol o rifampicina y etambutol.

M. malmoense suele ser sensible a etambutol, rifampicina y estreptomina. *M. szulgai* es sensible a rifampicina, isoniazida, etambutol y estreptomina. Por último, el tratamiento recomendado para *M. xenopi* debería incluir etionamida, estreptomina y etambutol o rifampicina.

Micobacterias de crecimiento rápido

Deben realizarse estudios de sensibilidad en todo aislamiento clínico, así como en los casos de fracaso o recaída. Los resultados estarán disponibles en 3-4 días y serán informadas en forma de CMI (puntos de corte estandarizados). Los fármacos a testar incluirán la amikacina, tobramicina (solo en el caso de *M. chelonae*), cefoxitina, ciprofloxacino, claritromicina (problemas de interpretación con *M. fortuitum*), doxiciclina, linezolid, sulfametoxazol y cotrimoxazol^(1,5,9,11).

La CMI para imipenem es problemática con los aislamientos de *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. immunogenum* debido a su escasa reproductibilidad, no ocurriendo así con *M. fortuitum*, *M. smegmatis* y *M. mucogenicum*⁽⁹⁾.

M. abscessus suele ser sensible a claritromicina, amikacina, cefoxitina y moderadamente sensible a imipenem. Sin embargo, es resistente a quinolonas, doxiciclina y sulfonamidas.

M. fortuitum es sensible a sulfonamidas (100%), quinolonas (ciprofloxacino y ofloxacino; 100%), amikacina (100%), cefoxitina (50%), imipenem (100%), claritromicina (80%) y a doxiciclina (50%). La afectación pulmonar es similar a la producida por *M. abscessus* y es tan frecuente como este último en pacientes que presentan enfermedad gastroduodenal crónica con vómitos de repetición.

M. chelonae es sensible a claritromicina (100%), linezolid (90%) y tobramicina (100%) y moderadamente sensible a imipenem y amikacina (50% y 60%, respectivamente). Es siempre resistente a cefoxitina. La pauta de tratamiento recomendada para la enfermedad debe incluir siempre claritromicina y un segundo agente en función de la sensibilidades *in vitro* que se mantendrán 12 meses tras la negativización de los cultivos de esputo.

El tratamiento de estas MA es complejo ya que presentan numerosas resistencias, necesitan con frecuencia fármacos por vía intravenosa, con numerosas toxicidades y pautas de larga duración. Por este motivo y por su lenta progresión puede estar indicada una

actitud expectante en algunas circunstancias (pacientes ancianos, con escasa sintomatología atribuible o enfermedad no cavitaria). Por otra parte, es muy importante el germen causante, de forma que las tasas de éxito son muy elevadas en el caso de infecciones por *M. fortuitum* respecto a *M. abscessus*, donde es habitual el fracaso terapéutico y se han descrito elevadas tasas de mortalidad (68%).

Los regímenes recomendados quedan reflejados en la tabla 3. A pesar de que estas pautas suelen obtener buenos resultados iniciales, rara vez son curativas, habiéndose descrito cepas de *M. abscessus* resistentes a claritromicina. En algunos casos se indican pautas intermitentes (semanas o meses) con claritromicina o azitromicina en monoterapia o asociada a fármacos parenterales, como forma de controlar la sintomatología del paciente y endentecer la progresión de la enfermedad. Por estas razones la única opción curativa en el caso de enfermedad pulmonar por *M. abscessus* es la quirúrgica, que se indica en formas localizadas y en pacientes capaces de tolerar la cirugía resectiva.

De los nuevos fármacos es importante destacar la actividad de linezolid (600 mg/12-24 horas), que es muy activo frente a *M. fortuitum* y *M. chelonae* y parece también eficaz frente a *M. abscessus* (50%) asociado a claritromicina. La telitromicina es efectiva *in vitro* frente a *M. chelonae*, pero su actividad es variable frente a *M. abscessus*. La tigeciclina se ha mostrado eficaz en regímenes combinados frente a *M. abscessus* y *M. chelonae* en casos de fracasos terapéuticos previos. La infección cutánea suele ser secundaria a un trauma o a una infección quirúrgica, resolviéndose muchas de ellas espontáneamente o tras desbridamiento quirúrgico.

Infecciones pulmonares por hongos. Aspergilosis

Existen más de 100.000 especies de hongos ampliamente repartidos por el mundo, pero solo una veintena son agentes habituales de infecciones respiratorias en el hombre. Con excepción de *Candida albicans*, levadura endógena, el resto de los hongos son de procedencia exógena. La mayoría son saprófitos e inofensivos, pero pueden volverse patógenos cuando se presentan condiciones favorables en el organismo huésped, son los hongos oportunistas (*Aspergillus*, *Pseudallescheria*, *Monosporium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Penicillium*, *Candida*, *Cryptococcus*, etc.). Otros hon-

gos, patógenos *per se*, producen enfermedades en individuos sanos; son hongos de importación, como los dimórficos procedentes de zonas endémicas de América, Asia y África (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*). *Aspergillus* origina un 1,1% de las infecciones fúngicas, pero es considerado como el principal agente causal de neumonía fúngica de origen hospitalario⁽²¹⁻²³⁾.

Su diagnóstico es, en muchos casos, problemático. Los hongos aislados en esputo pueden ser patógenos o simplemente comensales saprófitos. Algunos estudios⁽²⁴⁾ han demostrado que la colonización por *Candida* es habitual en muestras respiratorias obtenidas por lavado alveolar (LBA), aspirado traqueal o en cepillos estériles de pacientes críticos. Por estos motivos, es preciso aislar el hongo en muestras biópsicas obtenidas por procedimientos invasivos (broncoscopia, toracoscopia o toracotomía), en muestras estériles o en la diseminación a órganos no contiguos por vía hematogena.

En la mayor parte de las series de micosis pulmonares el hongo más frecuentemente aislado es el *Aspergillus* (60%), seguido de *Cryptococcus* (20%) y de *Candida* (14%)⁽²⁵⁾. Existen numerosos factores relacionados con el incremento en la frecuencia de micosis pulmonares. Entre ellos las alteraciones de la inmunidad celular (tratamiento esteroideo, quimioterapia o el SIDA), junto con procesos que se asocian a neutropenia (neoplasias hematológicas). El empleo de antibióticos de amplio espectro en pacientes críticos provoca el sobrecrecimiento de especies de *Candida* en el tracto gastrointestinal, que pueden invadir el torrente sanguíneo. La alimentación parenteral y el empleo de catéteres intravasculares, sondas urinarias y tubos torácicos también pueden favorecer la aparición de micosis invasivas⁽²⁶⁾. Sin embargo, en algunos pacientes no es posible encontrar claros factores de riesgo predisponentes.

Las manifestaciones clínicas de las micosis pulmonares no son específicas y, aunque en el contexto de una inmunosupresión conocida la sospecha es más sencilla, este enfoque no debe ser unidireccional: la presencia de un cuadro pulmonar difuso con evolución tórpida debe alertar sobre una posible infección fúngica y buscar una posible inmunosupresión subyacente. La *European Organization of Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group* (EORTC/MSG) ha acuñado la terminología de micosis probada (anato-

mía patológica compatible o cultivo positivo en medio estéril), probable (evidencia microbiológica de menor grado, en paciente con factores de riesgo y cuadro clínico apropiado) y posible (pacientes con cuadro clínico y factores de riesgo, a pesar de ausencia de resultados microbiológicos)⁽²⁷⁾.

La elevada mortalidad de las micosis invasivas se ha relacionado con el estado inmunitario del paciente (enfermedad de base, recuento de neutrófilos), tratamiento antibiótico previo, origen nosocomial, extensión radiográfica y con la presencia de fallo respiratorio²².

Aspergilosis pulmonar⁽²⁸⁻³⁸⁾

El *Aspergillus* es un hongo ampliamente distribuido en el suelo asociado a restos orgánicos en putrefacción, polvo y alimentos. También ha sido aislado en sistemas de ventilación de hospitales incluso en medios asépticos (quirófanos). Existen unas 200 especies pero solo algunas son patógenas para el hombre. *Aspergillus fumigatus* (causa más del 80% de las infecciones en el hombre), *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* son las más comunes, pero otras como *A. terreus*, *A. clavatus*, *A. nivosus* y *A. nidulans* también se han asociado a patología humana. Su adquisición ocurre a partir de reservorios inanimados mediante la inhalación de sus esporas. El germen crece mejor a 37°C y el tamaño de las esporas permite su fácil deposición en el pulmón, dando lugar a diversos síndromes clínicos. En raras ocasiones estos cuadros pueden evolucionar de uno a otro en el mismo paciente (p. e., un aspergiloma puede evolucionar a una aspergilosis invasiva)⁽²⁶⁾.

1. Aspergiloma^(28,29,32)

Es la manifestación más común (50%), también conocido como "bola fúngica", está compuesto por masas de micelios, células inflamatorias, fibrina, moco y restos tisulares, en el interior de una cavidad pulmonar preexistente. Aunque puede ser producida por otros hongos (*Zygomycetes*, *Fusarium*), las especies de *Aspergillus* son las más frecuentes (sobre todo *A. fumigatus*). Su incidencia es desconocida y el factor predisponente más habitual es el antecedente de una cavidad residual previa (tuberculosis [70-80%]). El dato patológico fundamental es la ausencia de invasión del parénquima circundante o de los vasos sanguíneos.

Puede permanecer años sin causar síntomas, aunque es frecuente la aparición de hemoptisis (50-

60%) de severidad variable (por erosión vascular, endotoxinas del hongo o por fricción mecánica con la pared). La mortalidad asociada a la misma oscila entre el 2% y el 14%. Otros síntomas son menos específicos y están más asociados a la enfermedad de base: dolor torácico, disnea, malestar general, sibilancias, fiebre, sobreinfección bacteriana de la cavidad o del propio aspergiloma⁽³⁰⁾. En un 10% puede disminuir de tamaño o incluso resolverse espontáneamente sin tratamiento (raras veces aumenta de tamaño).

Son factores de mal pronóstico: enfermedad de base severa, aumento de tamaño, presencia de inmunosupresión, incremento en el título de IgG específica, aparición de hemoptisis importante o repetida y la infección por el VIH.

Su diagnóstico suele ser casual, mostrándose como una masa móvil en el interior de una lesión cavitada con el signo de la semiluna en la periferia (mejor valoradas con la TAC). La pleura cercana suele estar engrosada y debe tenerse en cuenta que no siempre es posible objetivar el movimiento de la "bola fúngica" con los cambios de posición. Los resultados obtenidos con la realización de RMN pueden ser útiles en determinados casos en los que necesitemos mayor resolución de imagen.

El cultivo de esputo es negativo hasta en el 50% de los casos, aunque los anticuerpos IgG específicos (precipitinas) son casi siempre positivos (existen falsos negativos en casos de aspergiloma por especies distintas a *A. fumigatus* o en pacientes en tratamiento esteroideo). Los test cutáneos son positivos en una minoría de los pacientes. En casos de resolución espontánea las precipitinas se negativizan en los meses siguientes, reapareciendo en casos de recaída.

No se recomienda tratamiento antifúngico en pacientes asintomáticos ya que no hay claras evidencias que indiquen que exista respuesta (no alcanzan concentraciones eficaces en el interior de la cavidad), ni siquiera cuando se han administrado por vía inhalatoria, endoscópica o intracavitaria. El itraconazol se ha probado en diversos trabajos con resultados variables. En hemoptisis severa están indicadas las técnicas de embolización intraarterial, al menos con éxitos temporales. El tratamiento quirúrgico se asocia a una elevada mortalidad (7%-23%) relacionada con la enfermedad de base, neumonías, complicaciones cardíacas o desarrollo de formas invasivas de aspergilosis. También es frecuente la aparición de complicaciones postopera-

torias (hemotórax, fístula broncopleural, empiema o fallo respiratorio). Por todo lo anterior, se recomienda el tratamiento habitual en caso de hemoptisis moderada y cirugía solo en casos de hemoptisis masiva y en pacientes con una reserva cardiopulmonar aceptable.

2. *Aspergilosis crónica necrotizante (aspergilosis semiinvasiva)*^(23,26,30-35)

Es un proceso destructivo crónico e indolente, habitualmente producido por *A. fumigatus*. En este caso existe invasión tisular del pulmón afecto y no precisa una cavidad preexistente (aunque en casos puede desarrollarse un aspergiloma secundario a la necrosis del parénquima). Se diferencia de la aspergilosis invasiva en su curso crónico, lenta evolución (meses o años) y en la ausencia de invasión vascular o diseminación hematogena a otros órganos.

Afecta a personas de edad media o avanzada con patología respiratoria previa (EPOC, tuberculosis residual, fibrosis postradioterapia, neumoconiosis). También se ha descrito en pacientes moderadamente inmunodeprimidos (diabéticos, desnutridos, en tratamiento esteroideo, artritis reumatoide). La sintomatología es inespecífica (fiebre, tos, expectoración, pérdida de peso), todo ello de larga evolución. La radiografía evidencia infiltrados fibrocavitarios en lóbulos superiores o segmentos apicales de lóbulos inferiores, en el 50% de los casos es posible encontrar aspergilomas asociados y es frecuente el engrosamiento de la pleura adyacente.

La clasificación más aceptada la subdivide en 3 formas: cavitaria, necrotizante y fibrosante. Las características del paciente y la eficacia de su sistema inmune determinan el subtipo clínico.

El diagnóstico se confirma con la evidencia histológica de invasión tisular y el aislamiento del hongo en cultivo, sin embargo el rendimiento de la punción transtorácica o de la biopsia transbronquial es pobre, por lo que suele aceptarse un diagnóstico basado en los siguientes criterios:

- Hallazgos clínicos y radiográficos compatibles.
- Aislamiento del hongo en cultivos de esputo (40-50%) o muestras broncoscópicas.
- Exclusión razonable de otras etiologías (tuberculosis activa, micobacteriosis, otras micosis).

Los anticuerpos IgG específicos son positivos en más del 90% de los pacientes, al igual que las reacciones inmediatas con tests cutáneos.

En estos casos está siempre indicado iniciar tratamiento antifúngico. La respuesta a anfotericina B intravenosa suele ser favorable, aunque el tratamiento de elección son los azoles orales (itraconazol o voriconazol) por su vía de administración y menor toxicidad. La cirugía solo estaría indicada en formas localizadas, en casos de intolerancia al tratamiento antifúngico, en pacientes con buena situación y en aquellos con enfermedad activa a pesar de un tratamiento médico adecuado. Para la monitorización terapéutica se recomienda vigilancia clínico-radiológica y el título de precipitinas. El pronóstico a largo plazo es incierto, si bien algunas series señalan que la mayoría de los pacientes (70%) sobreviven más de 2 años y que la mortalidad está relacionada con causas distintas a la micosis.

3. *Aspergilosis invasiva*^(21,23,26,28,32,33,35-38)

Afecta a sujetos inmunocomprometidos (leucemias en aplasia [29%], trasplantados de médula ósea [32%] y pulmón, neoplasias en quimioterapia, tratamiento corticoideo a altas dosis, SIDA [8%]). *A. fumigatus* es el agente causal en el 50-60% de casos, seguido de *A. flavus*. También están implicados en infecciones nosocomiales (quirófanos, UCI). La neutropenia es el factor de riesgo más importante, estimándose que provoca el 7.5% de todas las infecciones en pacientes neutropénicos tras quimioterapia de leucemia mielógena aguda. Este riesgo se incrementa con la duración de la neutropenia y se estima que llega a ser del 1% por día durante las tres primeras semanas, incrementándose posteriormente a un 4% por día. En raras ocasiones (2%) acontece en pacientes inmunocompetentes o con otras patologías menos severas (alcoholismo, hepatopatías crónicas, cetoacidosis diabética o en EPOC avanzados en tratamientos esteroideo).

De inicio brusco o insidioso, con síntomas respiratorios inespecíficos. Algunos de estos pueden inducir la sospecha diagnóstica, el dolor pleurítico (por infartos pulmonares secundarios a la invasión vascular) y la hemoptisis de severidad variable, sobre todo en pacientes neutropénicos con trombocitopenia.

La radiografía de tórax muestra infiltrados progresivos de tipo alveolar con tendencia a la cavitación. Las lesiones más sugestivas son las opacidades redondeadas, infiltrados de base pleural y la cavitación. La presencia de derrame es poco habitual. La TAC de alta resolución es de gran ayuda, ya que permite un diagnóstico más precoz. Los hallazgos más típicos son

los nódulos múltiples, el signo del halo (signo precoz mostrando una zona de baja atenuación correspondiente a zonas hemorrágicas alrededor de nódulos) y el signo de la semiluna aérea (secundaria a necrosis alrededor del nódulo que se correlaciona con recuperación de la neutropenia y es un dato tardío). A pesar de su especificidad no son patognomónicos de aspergilosis invasiva (hallazgos similares en zygomicosis y nocardiosis).

En pacientes severamente inmunodeprimidos puede diseminarse por vía hematógena, afectando a sistema nervioso central, piel, riñones, tubo digestivo, corazón o hígado, con una mortalidad muy elevada.

El diagnóstico se basa en la demostración de hifas septadas ramificadas (45°) invasivas en tejido pulmonar obtenido por biopsia. Las tinciones más usadas son la plata-metenamina y el PAS. Otros hongos pueden tener una apariencia similar (*Fusarium*, *Scedosporium*) por lo que es preciso el aislamiento del hongo en cultivo. Aunque el aislamiento en esputo puede indicar colonización, en pacientes inmunodeprimidos puede ser la única evidencia de aspergilosis invasiva. El aislamiento en esputo tiene un valor predictivo positivo de entre el 80-90% en pacientes con leucemia o trasplante de médula ósea. Por el contrario, la negatividad del esputo no excluye el diagnóstico ya que ocurre en hasta el 70% de los pacientes con formas invasivas. Los hemocultivos rara vez conducen al diagnóstico. La especificidad del LBA es del 97% pero su sensibilidad es baja (30-50%). La biopsia transbronquial no parece incrementar los resultados del LBA y es una técnica peligrosa en estos pacientes. La biopsia pulmonar abierta es la prueba de referencia, a pesar de que puede tener falsos negativos y es muy arriesgada.

Las precipitinas no son de utilidad ya que suelen ser negativas o de positividad tardía. Se pueden realizar pruebas para detectar antígeno circulante de la pared celular (galactomanano) en suero (sensibilidad 71%, especificidad 89%), lavado alveolar (aumenta la sensibilidad y especificidad) y orina (mediante ELISA). Se han detectado falsos positivos relacionados con el uso de betalactámicos, colonización por *Bifidobacterium* y presencia de histoplasmosis, blastomicosis o penicilinosis.

Otro antígeno de la pared es el 1,3-β-D-glucano. Su determinación en suero arroja resultados similares a los del galactomanano y además puede estar presente en otras micosis (*Candida*, *Pneumocystis*).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LBA es muy sensible y específica, siendo útil en aquellos casos en los que el resultado sea negativo, para descartar enfermedad.

El tratamiento es difícil y la mortalidad es muy elevada a pesar de los nuevos avances terapéuticos (Tabla 5). El pronóstico depende de la precocidad en el inicio del tratamiento, de la presencia de diseminación y de la recuperación de la inmunodepresión. El antifúngico de elección es el voriconazol mientras que la anfotericina B liposomal es una alternativa. De inicio se emplea voriconazol intravenoso, pudiendo realizar el cambio a vía oral cuando se objetive una mejoría clínica. Son de segunda línea el posaconazol, la caspofungina o la micafungina. Las combinaciones (anfotericina B con otros fármacos [5-flucitosina, itraconazol, rifampicina, ketoconazol]) pueden ser beneficiosas pero no hay datos suficientes que muestren beneficios claros. La duración del tratamiento es de un mínimo de 12 semanas, y debe ser individualizada en función de la mejoría clínica, la resolución de las lesiones o la estabilización prolongada de las mismas, negativización de los cultivos y la mejora de la función inmunológica. Puede ser útil la monitorización de los niveles de galactomanano en sangre. La terapia inmunomoduladora con factor estimulante de colonias de granulocitos se emplean en casos de neutropenia pero no existe evidencia de reducción de mortalidad. Diversos estudios sugieren que la supervivencia puede ser mayor que en el pasado (64% a las 12 semanas). La cirugía se reserva para desbridamiento de zonas necróticas superficiales e invasión de pericardio o grandes vasos por contigüidad y en los casos de hemoptisis masiva en pacientes con una inmunosupresión persistente.

La forma invasiva pleural es muy rara y ocurre por contaminación de una cavidad pleural residual si existe fístula broncopleural. Radiográficamente puede adoptar forma de micetoma con engrosamiento pleural o provocar un empiema fúngico. También existe la bronquitis aspergilar muco-membranosa, que cursa con un síndrome obstructivo con tos, sibilancias y disnea, expectorándose, en ocasiones, moldes bronquiales que son cultivos puros del hongo. La broncoscopia suele ser diagnóstica al encontrar material gelatinoso, marrón-rojizo con abundantes hongos y sin evidencia de invasión de la pared bronquial en las biopsias. Es más habitual en pacientes con fibrosis quística, trasplante pulmonar o SIDA.

4. *Aspergilosis inmunoalérgica*^(21,25,26,33,39)

En estas formas los antígenos del hongo que coloniza el árbol bronquial de sujetos susceptibles induce la producción de anticuerpos IgE y IgG responsables de reacciones de tipo I y III, respectivamente. Se liberan mediadores inflamatorios que producen broncoespasmo, edema y eosinofilia. Por otro lado, se pueden formar inmunocomplejos *in situ* que liberan más mediadores, pudiendo llegar a provocar un daño bronquial crónico y fibrosis.

Asma aspergilar

En pacientes atópicos y es similar a otros tipos de asma extrínseca. El hongo se comporta como un neumoaérgeno a través de reacciones de hipersensibilidad tipo I.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

Es una reacción de hipersensibilidad, a menudo en pacientes con asma atópica o fibrosis quística, que ocurre cuando los bronquios son colonizados por *Aspergillus*, dando lugar a episodios repetidos de obstrucción bronquial, inflamación e impactación mucoide, que puede conducir a la formación de bronquiectasias, fibrosis y compromiso respiratorio. Cursa con asma, eosinofilia pulmonar y sanguínea e infiltrados pulmonares cambiantes. Se estima que ocurre en el 7-14% de pacientes con asma corticodependiente y hasta el 15% de enfermos con fibrosis quística. Pueden presentar fiebre o expectoración de tapones mucosos con abundantes *Aspergillus*. Radiográficamente y, junto con los infiltrados, pueden aparecer atelectasias segmentarias y/o subsegmentarias. Con el tiempo aparecen bronquiectasias proximales (TAC) y en casos muy avanzados cambios fibróticos permanentes. Anatomopatológicamente puede encontrarse: neumonía eosinófila, impactación mucoide bronquial y granulomatosis broncocéntrica (de forma aislada o en conjunto).

Las pruebas de función pulmonar muestran una obstrucción al flujo aéreo, con prueba broncodilatadora positiva en menos del 50%. Los pacientes con bronquiectasias o fibrosis asociada pueden presentar un patrón mixto.

Como datos de laboratorio destacar la eosinofilia sanguínea, aumento de IgE sérica (> 1.000 U/ml), precipitinas frente a *Aspergillus* (90% de los casos),

TABLA 5. Principales antifúngicos, modo de administración y pautas de tratamiento.

| Indicaciones | Antifúngicos | Comentario |
|--------------------------------------|---|---|
| Aspergilosis invasiva | <ul style="list-style-type: none"> • Voriconazol IV¹ • Anfotericina B liposomal IV². Dosis de 3-5 mg/kg/día • Caspofungina IV³. Dosis de 70 mg durante un día. Posteriormente 50 mg/día • Micafungina IV. Dosis de 100-150 mg/día • Voriconazol VO. Dosis de 200 mg/12 h • Itraconazol VO⁴. Dosis de 400-600 mg/día | <ul style="list-style-type: none"> • Terapia de elección. • Terapia alternativa. • Terapia de rescate. En combinación con otros antifúngicos. • Terapia de rescate. • Tras mejoría con terapia IV. • Terapia alternativa (tras mejoría con terapia IV). |
| Aspergilosis pulmonar crónica | <ul style="list-style-type: none"> • Voriconazol IV • Anfotericina B liposomal IV | <ul style="list-style-type: none"> • Si enfermedad severa. |
| Aspergiloma | <ul style="list-style-type: none"> • Itraconazol IV/VO. Dosis de 400 mg/día | <ul style="list-style-type: none"> • Si hemoptisis moderada-severa. |
| ABPA | <ul style="list-style-type: none"> • Corticoides (Prednisona), Dosis de 0,5-0,75 mg/kg/2-4 semanas • Itraconazol VO. 200 mg/día (16 semanas) • Voriconazol VO. 150-300 mg/día (6 meses) • Omalizumab SC. Dosis basada en los niveles de IgE y el peso | <ul style="list-style-type: none"> • Disminuir dosis ya que los pacientes responden. Seguimiento con niveles de IgE. • Monitorizar niveles. • Dosis basada en los niveles (si fracasa itraconazol o hay intolerancia). • En algunos casos se han objetivado beneficios. |
| Candidiasis | <ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B liposomal +/- Flucitosa IV⁵ • Fluconazol IV⁶ | <ul style="list-style-type: none"> • En casos más severos. • En las formas crónicas. |
| Criptococosis | <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol IV • Anfotericina B liposomal + Flucitosa IV. Tras este tratamiento se va a secuenciar a fluconazol. | <ul style="list-style-type: none"> • En cuadros respiratorios leves-moderados. • En caso de cuadros respiratorios graves o con afectación del SNC. |
| Mucormicosis | <ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B liposomal IV • Posaconazol IV. Dosis de 300 mg/12 h durante un día. Posteriormente 300 mg/día (diluir en SSF e infusión en 90 min). • Posaconazol VO. Dosis de 300 mg/12 h durante un día. Posteriormente 300 mg/día. | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de primera línea. • Terapia alternativa. • Terapia alternativa. |
| Neumocistosis | <ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazol IV. Dosis de 800/160 mg/12-24 h (diluir en SSF e infusión lenta) • Cotrimoxazol VO. Dosis de 800/160 mg/12 h • Corticoides. Dosis de 0,5-0,75 mg/kg/día | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de elección. • Una vez mejoría con tratamiento IV. • Asociar en casos de afectación pulmonar grave. Si ya tomaban corticoides han de mantenerlos. |

¹**Voriconazol** (Vfend® comp. de 50-200 mg e inyectable de 200 mg): 6 mg/kg/12 h (1º día), 4 mg/kg/12 h (continuación) o 200 mg/12 h VO. Diluir en glucosado 5% o SSF (ritmo de perfusión 3 mg/kg/h). Fungicida frente a *Aspergillus* y fungistático frente a *Candida*. Activo frente a *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Pseudallescheria* y hongos endémicos. Numerosas interacciones farmacológicas (anticoliciales, rifampicina, omeprazol, ciclosporina, anticoagulantes orales).

²**Anfotericina B:**

• *B-desoxicolato* (convencional): la administración conjunta con flucitosa puede ser sinérgica frente a *Candida* y *Aspergillus*, mientras que con azoles puede ser antagonista. Dosis superiores a 50 mg/día no parecen aumentar las concentraciones plasmáticas, aunque son más efectivas en micosis invasivas por hongos moderadamente sensibles.

0,5-1,5 mg/kg/24-48 h IV en 500 cc glucosado 5% (precipita con SSF) o añadida a Intralipid® 10-20% (agitar energicamente). Administrar en 2-4 h. Alcanzar dosis total en varios días (2-4). Añadir 1.000 U de heparina a la preparación y 25 mg de hidrocortisona. Iniciar con dosis de prueba de 1 mg.

• *Liposómica* (AmBisome®): dosis de 1 mg/kg se indican en tratamiento del paciente febril neutropénico sin respuesta a antibióticos, en infecciones probables por *Aspergillus* o por *Candida*. En infecciones por hongos filamentosos, del SNC o especies de *Candida* distintas a *C. albicans* se recomiendan dosis superiores a 3 mg/kg.

1-5 mg/kg/día diluir en glucosado al 5% (concentración 0,5 mg/ml). Usar dosis prueba (1 mg). Infundir en 60 minutos.

• *Complejo lipídico* (Abelcet®): utilizar dosis de 5 mg/kg en hongos filamentosos, especies de *Candida* distintas a *C. albicans* o afectación del SNC.

3-5 mg/kg/día. Administrar en 500 cc de glucosado 5% (perfusión 2,5 mg/kg/h). Usar dosis prueba (1 mg).

• *Dispersión coloidal*: aunque la dosis habitual es de 3-4 mg/kg/día al ser menos eficaz frente a *Aspergillus* se recomiendan dosis de 6 mg/kg/día en este caso.

3-5 mg/kg/día. Administrar en 500 cc glucosado 5% (perfusión 0,5 mg/kg/h). Usar dosis prueba (1 mg).

³**Caspofungina:** Dosis de 70 mg durante un día. Posteriormente 50 mg/día (diluir en 250 SSF e infundir en 60 min). Fungicida frente a *Candida* y fungistático frente a *Aspergillus*. El *Cryptococcus neoformans* es resistente. Actividad variable frente a micosis endémicas (p. e. *Histoplasma*).

Muestra actividad sinérgica o aditiva con anfotericina B.

⁴**Itraconazol** (Soporano® cápsula de 100 g e inyectables de 250 mg): 200-400 mg/día VO o IV (en dos dosis diarias). Administrar diluido en SSF en una hora. Espectro similar al fluconazol incluyendo *Aspergillus*. Algunas especies de *Candidas* son resistentes. Numerosas interacciones farmacológicas (similar al fluconazol)

⁵**Flucitosa** (Ancobon® comp. de 500 mg y Ancotil® inyectables de 2,5 g): 37 mg/kg 6 h VO o IV (administrar en 40 minutos). Activa frente a especies de *Candida*, *Cryptococcus neoformans* y algunas cepas de *Aspergillus*. La administración conjunta con anfotericina B o azoles es aditiva o sinérgica frente a *Cryptococcus* y *Candida*.

⁶**Fluconazol:** 400-800 mg/día (administrar diluido a un ritmo de 200 mg/h). Activo frente a *Candida albicans* (otras especies muestran niveles de resistencia variables), *Cryptococcus neoformans* y micosis endémicas. *Aspergillus*, *Mucor*, *Pseudallescheria* son resistentes. La rifampicina disminuye sus niveles y aumenta los de anticoagulantes orales, ciclosporina, anticoliciales, teofilinas, antihipertensivos, antihistamínicos y metadona.

TABLA 6. Fases de la aspergilosis broncopulmonar alérgica y actitud terapéutica.

| Fases | Hallazgos | Actitud y comentarios |
|----------------------------|--|--|
| I (Aguda) | Asma. IgE elevada. Eosinofilia sanguínea. Infiltrados pulmonares. IgG e IgE específica +. | Raras veces se establece el diagnóstico en esta fase. Prednisona 0,5 mg/kg/día (2 semanas y progresiva retirada en función de evolución clínica [3-6 meses]). |
| II (Remisión) | Descenso de IgE (no se normaliza). Ausencia de eosinofilia. Radiografía tórax normal. Descenso de IgG e IgE específica (no desaparición). | No tratar en función de síntomas. |
| III (Exacerbación) | Similar a estadio I. Seguimiento: niveles de IgE. | Similar a estadio I. |
| IV (Corticodependiente) | IgE elevada (puede ser normal). TAC: bronquiectasias centrales. | Necesidad de tomar corticoides (prednisona 15-30 mg/día) de forma crónica para evitar exacerbaciones. Gran parte de ABPA se diagnostican en esta fase. |
| V (Fibrótica) | Disnea, cianosis, acropaquias, cor pulmonale. IgE y eosinofilia sanguínea normal o elevadas. | En raras ocasiones se llega a esta fase. Los corticoides son ineficaces. |

pruebas cutáneas positivas, tanto inmediata mediadas por IgE (90-100% casos) como semitardeas mediadas por IgG (30-80% casos). La prueba más específica es la demostración de IgE e IgG específica frente a *Aspergillus* (RIA, ELISA o contra inmuno electroforesis cruzada).

A pesar de todo esto, no hay ninguna prueba específica para establecer el diagnóstico de ABPA. Estos pacientes responden a la terapia con glucocorticoides, y la detección y tratamiento precoz puede reducir el riesgo de progresión a fibrosis pulmonar.

Para el diagnóstico se suelen emplear una serie de criterios (Rosenberg):

- C. mayores: asma, infiltrados cambiantes y bronquiectasias centrales, eosinofilia sanguínea, reactividad cutánea inmediata, IgE superior a 1.000 U/ml, precipitinas contra *Aspergillus*, IgE e IgG específica frente a *Aspergillus*.
- C. menores: expectoración de tapones de moco, impactos mucosos, eosinofilia en esputo, aislamiento de *Aspergillus* en esputo y reacción cutánea tardía.

Se precisan al menos 6 de los criterios mayores para establecer un diagnóstico de sospecha. Con posterioridad, estos criterios se han modificado para permitir un diagnóstico precoz antes de que se desarrollen cambios irreversibles (bronquiectasias). Por este motivo, aquellos pacientes sin bronquiectasias

se consideraría ABPA-seropositivos y precisarían como criterios mínimos: asma, reactividad cutánea inmediata, IgE > 1.000 U/ml, infiltrados cambiantes y niveles elevados de IgE e IgG específica. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con alveolitis alérgica extrínseca, otras eosinofiliias pulmonares y el asma atópico con infiltrados pulmonares.

En cuanto a su evolución se han establecido varios estadios (Paterson) que definen la situación clínica del paciente y su reversibilidad en base a tratamiento corticoideo: aguda; remisión, exacerbación, asma corticodependiente y fibrótico (Tabla 6). Los pasos entre estadios no siempre son correlativos. Los corticoides inhalados no son eficaces para prevenir el daño pulmonar asociado a este proceso. Algunos estudios han encontrado buenos resultados utilizando itraconazol oral (200 mg/12-24 horas durante meses o de mantenimiento) con reducción de la dosis de corticoides y de los niveles de IgE.

Alveolitis alérgica extrínseca

En pacientes no atópicos expuestos a inhalación masiva de esporas. Produce un cuadro de neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda (heno mohoso [*A. fumigatus*], humidificadores domésticos [*A. fumigatus*, *A. umbrinosus*], manipuladores de malta [*A. clavatus*]). El cuadro clínico es similar al de otras alveolitis alérgicas. En estos casos no hay asma, ni

eosinofilia, la IgE sérica es normal y no hay colonización aspergilar del árbol bronquial. Debido a su mecanismo patogénico es frecuente la presencia de precipitinas IgG y de reactividad cutánea tardía (respuestas tipo III y IV). El tratamiento se basa en evitar la exposición y el empleo de corticoides en formas graves.

Otras micosis pulmonares^(21-23,35,40,41)

1. *Candidiasis broncopulmonar*

Es una levadura endógena, de distribución mundial, saprófito de la piel y el tubo digestivo desde donde puede volverse invasivo en situaciones especiales (tratamiento antibiótico, corticoides e inmunosupresores). La especie más frecuente es la *C. albicans*, aunque otras también son potencialmente patógenas (*C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei* o *C. parapsilosis*), sin bien la afectación broncopulmonar por estos últimos es rara.

Pueden ocasionar varios síndromes clínicos como la candidiasis crónica bronquial en casos asociada a muguet que puede llegar a producir ulceraciones bronquiales. La afectación pulmonar por *Candida* acostumbra a ser de origen hospitalario, cursa en forma de neumonía primaria asociada o no a diseminación sanguínea y tiene una elevada mortalidad (70%). Radiológicamente se presenta como infiltrados bronconeumónicos y es propia de recién nacidos y prematuros. Otras formas menos frecuentes incluyen las formas pseudotuberculosas (con adenopatías mediastínicas) y las formas abscesificantes o pseudotumorales. El diagnóstico de candidiasis pulmonar es controvertido ya que se aísla frecuentemente en esputo. No existe una prueba válida para el diagnóstico de infección, por lo que el diagnóstico definitivo se basa en la existencia de *Candida* en una muestra histológica de tejido pulmonar estéril.

En general las formas crónicas responden a fluconazol, siendo preciso el empleo de anfotericina B asociada o no a 5-flucitosina en los casos más severos.

2. *Criptococosis*

Las especies patógenas más importantes son *Cryptococcus neoformans* y la emergente *Cryptococcus gatti*. Son ubicuos, se aíslan en suelos, especialmente en aquellos transitados por aves (palomas) y murciélagos. *C. neoformans* tiene una distribución universal, aunque *C. gatti* es más frecuente en áreas

subtropicales. Es una de las micosis oportunistas más importantes afectando a sujetos con defectos innatos o adquiridos de la inmunidad celular, síndromes linfoproliferativos, trasplantados, en tratamiento inmunosupresor o a pacientes con SIDA. Penetra por el aparato respiratorio desde donde puede diseminarse por vía hematógena con particular tropismo por el sistema nervioso central, la piel y los huesos. El *C. gatti* produce afectación pulmonar incluso en inmunocompetentes.

La infección pulmonar puede conducir a: 1) Nódulos fibróticos subpleurales de alrededor de 1 cm (únicos o múltiples); 2) Torulomas o lesiones granulomatosas de mayor tamaño (de hasta 6 cm que pueden cavitarse); 3) Diseminación miliar en ambos pulmones; 4) Infiltrados intersticiales. La presencia de adenopatías o el derrame pleural son infrecuentes. Son fácilmente identificables con tinciones especiales en los tejidos afectados (PAS, azul-alcian, mucicarmín). Los síntomas pueden ser agudos o subagudos (tos, hemoptisis, dolor torácico o fiebre), en casos con afectación meníngea y cutánea.

Su diagnóstico se basa en la detección del hongo en muestras respiratorias y su cultivo (Sabouraud a 30-37°). También puede emplearse el antígeno criptocócico en líquidos biológicos (LBA, LCR, suero, orina) con títulos superiores a 1/8 (aglutinación en látex).

El tratamiento de las formas pulmonares ha sido poco estudiado y las principales recomendaciones se basan en la experiencia terapéutica de afectación del SNC en pacientes VIH. Para cuadros respiratorios leves o moderados se recomienda fluconazol durante 6-12 meses. En cuadros graves o con afectación del SNC se recomienda al menos 2 semanas de terapia combinada de anfotericina B y flucitosina. Tras este tratamiento se procede a secuenciar con fluconazol durante 6-12 meses. La duración del tratamiento se debe individualizar en función de los factores de riesgo y de si se ha revertido el estado de inmunosupresión. Los pacientes con SIDA tienen un alto riesgo de recaída por lo que suele indicarse tratamiento profiláctico con fluconazol (200 mg/día) hasta que mejora su situación inmunológica.

3. *Mucormicosis pulmonar*

Es un hongo filamentosos de distribución universal que afecta a pacientes con alteraciones de la función fagocítica de macrófagos alveolares y polimorfonucleares (cetoacidosis diabética, leucemia, linfomas). Los

géneros más implicados son: *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*. La clínica es inespecífica y suele producir infiltrados uni o multifocales con tendencia a la cavitación. Su mortalidad es muy elevada (80%), requiriendo para el diagnóstico la presencia del hongo (hifas no septadas de pared gruesa) en secreciones bronquiales o muestras de tejidos. Dado que su presencia en muestras respiratorias es poco habitual, su aislamiento en un contexto clínico adecuado se considera diagnóstico. Los hemocultivos son negativos incluso en formas invasivas. El galactomanano y el 1-3- β -D-glucano son negativos en esta micosis.

El tratamiento debe ser precoz mediante reversión de factores de riesgo, desbridamiento quirúrgico de zonas accesibles y antifúngicos. La anfotericina B es el tratamiento de primera línea, empleándose el posaconazol en casos de deterioro de la función renal y en la secuenciación oral para el tratamiento de mantenimiento. La duración tampoco está establecida y se recomienda individualizar en función de la respuesta clínica y la remisión de las lesiones.

4. Neumocistosis

Pneumocystis jirovecii es un hongo atípico de adquisición por vía aérea incluso desde la infancia. El principal factor de riesgo para el desarrollo de esta micosis es la presencia de la infección por VIH. Sin embargo, también se produce en otros estados de inmunosupresión celular comunes a otras micosis. Cabe destacar que los corticoides han sido los inmunosupresores más implicados, especialmente con las modificaciones en su dosis.

El cuadro clínico en pacientes con infección por VIH es subagudo, con fiebre, tos seca y disnea progresiva, así como síndrome constitucional. En inmunodeprimidos VIH negativos, la clínica suele ser más aguda, de pronóstico más grave, con mayores tasas de fracaso respiratorio agudo y mortalidad. Algunos autores han relacionado este exceso de mortalidad en pacientes no VIH con un estado de inmunodepresión más grave, y con el retraso diagnóstico-terapéutico al existir menor grado de sospecha.

La radiografía puede mostrar infiltrados intersticiales bilaterales difusos. La TC define mejor las áreas bilaterales de vidrio deslustrado, y posibles neumatoceles y neumotórax por destrucción parenquimatosa. Rara vez se aprecian infiltrados lobares, nódulos, cavitaciones o derrame pleural.

Los niveles de 1-3- β -D glucano también se elevan en sangre en esta micosis. Al no poder cultivarse, se recurre a la visualización mediante técnicas de inmunofluorescencia: esputo inducido (sensibilidad: 55-90%), LBA (sensibilidad: 90-100%). La biopsia rara vez es necesaria. El valor de la PCR está por definir.

El tratamiento de elección en pacientes VIH es el cotrimoxazol durante 21 días. Como alternativas se pueden emplear pentamidina, dapsona, actovacuona o la combinación de clindamicina y primaquina en función de la gravedad. En formas graves se recomienda asociar corticoides. Además se debe retrasar la terapia antirretroviral al menos 2 semanas. El tratamiento de los pacientes no VIH está menos estudiado, recomendándose pautas similares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catanzaro A, Daley CL. Clinics in Chest Medicine. Lung Disease due to nontuberculous mycobacterial infections. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
2. Mirsaeidi M, Farshidpour M, Allen MB, Ebrahimi G, Falkinham JO. Highlight on advances in nontuberculous mycobacterial disease in North America. Biomed Research International 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/919474>.
3. Caminero JA, Medina MV, Rodríguez de Castro Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero JA, Fernández-Fau L, eds. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Capítulo 83. Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1389-419.
4. Medina MV, Sauret J, Caminero JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. Med Clin (Barc). 1999; 113: 621-30.
5. Caminero JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. En: UICTER, eds. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. París: 2003. p. 370-90.
6. Martínez-Moragón E, Menéndez R, Palasí P, Santos M, López Aldeguer J. Enfermedades por micobacterias ambientales en pacientes con y sin infección por el VIH: características epidemiológicas, clínicas y curso evolutivo. Arch Bronconeumol. 2001; 37: 281-6.
7. Glassroth J. Pulmonary disease due to Nontuberculous Mycobacteria. Chest. 2008; 133: 243-51.
8. Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common Nontuberculous Mycobacteria. Chest. 2006; 129: 1653-72.
9. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 367-416.
10. Salfinger M, Pfyffer GE. The new diagnostic mycobacteriology laboratory. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994; 13: 961-79.

11. Wallace RJ, Cook JL, Glassroth J, Griffith DE, Olivier KN, Gordin F. American Thoracic Society: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: S1-S25.
12. Hall L, Doerr KA, Wohlfiel SL, Roberts GD. Evaluation of the Micro-Seq system for identification of mycobacteria by 16S ribosomal DNA sequencing and its integration into a routine clinical mycobacteriology laboratory. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 1447-53.
13. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1271-8.
14. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 828-34.
15. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 2201-5.
16. Woodring JH, Vandiviere HM, Melvin IG, et al. Roentgenographic features of pulmonary disease caused by atypical mycobacteria. *South Med J.* 1987; 80: 1488-97.
17. Lynch DA, Simlone PM, Fox MA, et al. CT features of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *J Comp Assist Tomograph.* 1995; 19: 353-60.
18. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med.* 1989; 321: 863-8.
19. Jenkins PA, Banks J, Campbell IA, Smith PA. Research Committee, British Thoracic Society. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection. A prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax.* 1994; 49: 442-5.
20. Satta G, McHugh TD, Mountford J, Abub I, Lipman M. Managing pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. Time for a patient-centered approach. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11: 117-21.
21. Cubillo Marcos JM, Ruiz de Oña Lacasta JM. Infecciones broncopulmonares por Hongos, parásitos y protozoos. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Capítulo 84.* Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1421-36.
22. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Pulmonary fungal infection. Emphasis on microbiological spectra, patient outcome and prognostic factors. *Chest.* 2001; 120: 177-84.
23. Curbelo J, Galván JM, Aspa J. Actualización sobre *Aspergillus*, *Pneumocystis* y otras micosis pulmonares oportunistas. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 647-53.
24. El-Biary M, Torres A, Fabregas NJ, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critical ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 583-90.
25. Anaissie E, Solomkin JS. Fungal infection. En: Meakins JL, ed. *Surgical infections: diagnosis and treatment* (vol 1) New York. NY: Scientific American; 1994. p. 411-25.
26. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* 2002; 121: 1988-99.
27. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1813-21.
28. Tunnicliffe G, Schomberg L, Walsh S, Bredan T, Harrison T, Chua F. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis. *Respir Med.* 2013; 107: 113-23.
29. Kravitz JN, Berry MW, Schabel SJ, Judson MA. A modern series of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma. *Chest.* 2013; 143: 1414-21.
30. Schweer KE, Bangard C, Hekmat K, Cornely OA. Chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2014; 57: 257-70.
31. Caras WE, Pluss JL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. *Mayo Clin Proc.* 1996; 71: 25-30.
32. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015; 70: 270-7.
33. Patterson K, Streck ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest.* 2014; 146: 1358-68.
34. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavity and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: Case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: S265-80.
35. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society Statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 96-128.
36. Gamacho-Montero J, Olaechea P, Álvarez-Lerma F, Álvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Esp Quimioter.* 2013; 26: 173-88.
37. Meersseman W, Lagrou, K, Maertens, J, Van Wijngaerden, E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 205.
38. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using galactomannan assay: A meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 1417-27.
39. Shah A, Panjabi C. Allergic aspergillosis of the respiratory tract. *Eur Respir Rev.* 2014; 23: 8-29.
40. Franquet, T, Muller, NL, Lee, KS, et al. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: Thin-section CT findings. *Radiology.* 2005; 236: 332.
41. Yang, CJ, Hwang, JJ, Wang, TH, et al. Clinical and radiographic presentations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38: 788.

Fibrosis quística del adulto

A. Padilla Galo, F.J. Carboneros de la Fuente, I. Gaspar García, C. Olveira Fuster

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave más frecuente en la raza caucásica. Su primera descripción clínica fue realizada por Andersen en 1938, y en 1989 se identificó el gen causante de la enfermedad. A lo largo de los últimos años se ha producido un incremento muy significativo en la supervivencia y en la calidad de vida. Así, desde la primera publicación sobre enfermos con FQ en los años 30, donde menos del 50% superaban el año de vida, actualmente la mediana de supervivencia es de 37,5 años, siendo las expectativas de vida para los nacidos a principios del siglo XXI de más de 50 años. Esto se ha debido al tratamiento integral en Unidades de FQ y al desarrollo de terapias específicas, como las enzimas pancreáticas ácido-resistentes, antibioterapia antipseudomonas, diseño de fármacos para uso inhalatorio, terapias reparadoras del defecto básico, trasplante pulmonar y hepático y un correcto seguimiento y tratamiento nutricional^(1,2).

ETIOPATOGENIA

La FQ es causada por la alteración de un único gen (el CFTR, por sus siglas en inglés: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) que se transmite según un patrón mendeliano autosómico recesivo. Su *locus* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2). El gen CFTR actúa como un canal de cloro y se expresa en las células epiteliales del aparato respiratorio, en el páncreas, en las vías biliares, en las glándulas sudoríparas y en el sistema genitourinario, lo que conlleva una afectación

multisistémica. Su alteración produce un transporte anormal de electrolitos y agua a través de la membrana apical de las células respiratorias que lleva a la deshidratación de la capa de líquido de superficie de la vía aérea, alteración del aclaramiento mucociliar y una reacción inflamatoria exagerada. Las secreciones espesas obstruyen las vías aéreas y alteran la eliminación de microorganismos (MPP), favoreciendo la infección crónica. La respuesta inflamatoria, relacionada con la intensidad de la infección, es la responsable de la mayoría de las alteraciones a nivel pulmonar. No obstante, datos de estudios en lactantes asintomáticos diagnosticados mediante cribado neonatal muestran la presencia de inflamación en las vías aéreas incluso antes del desarrollo de infección. Actualmente se conocen más de 2.000 mutaciones agrupadas en 6 clases o tipos (en función del mecanismo por el que producen la enfermedad), que dan lugar a una proteína CFTR anómala. Las mutaciones de tipo I dan lugar a una iniciación anómala de la transcripción y, por lo tanto, a una producción defectuosa de la proteína. Las de tipo II ocasionan problemas durante el procesamiento de la CFTR en el retículo endoplásmico, siendo degradada antes de llegar a la membrana apical de la célula. Las de tipo III alteran la regulación del canal de CFTR. Las de tipo IV ocasionan una conducción anómala del flujo del cloro. Las de tipo V se relacionan con la escasa expresión de la proteína a nivel apical. Recientemente se ha descrito el tipo VI, que reduce la estabilidad de la molécula y origina un recambio elevado del canal.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos muestran resultados muy variables en la frecuencia de la enfermedad. Se estima que afecta aproximadamente a 1 de cada 4.500-5.000 nacidos vivos entre los caucásicos⁽³⁾. En España, gracias a la implantación de los programas de cribado neonatal en las distintas comunidades, está disminuyendo la incidencia, siendo en Cataluña, que fue la primera en implementarlo, de 1/5.840⁽⁴⁾ y en Andalucía de 1/6.514 (inició el programa de cribado en 2.011). Así, se calcula que en todo el mundo hay unas 70.000 personas con FQ⁽⁵⁾. En la población caucásica, la primera mutación descrita, y la más frecuente, es una pérdida de tres pares de bases del exón 10 del gen CFTR (Phe508del). La segunda en frecuencia, la Gly551Asp, es entre dos y tres veces más frecuente en España que en el resto de la población europea. En este capítulo, la nomenclatura utilizada para las mutaciones del gen CFTR es la actual, desarrollada por la *Human Genome Variation Society*⁽⁶⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una enfermedad multisistémica y progresiva, que se puede presentar bajo diferentes formas clínicas, algunas de ellas estrechamente relacionadas con la edad del paciente.

Afectación respiratoria

La importante morbimortalidad de la FQ está relacionada fundamentalmente con la afectación pulmonar y sus complicaciones, y es la que va a condicionar el pronóstico. Junto con la malabsorción, es el modo más frecuente de presentación. La alteración de la proteína CFTR provoca cambios en el aclaramiento mucociliar y una reacción inflamatoria exagerada que se localiza fundamentalmente en las áreas endo y peribronquiales, con extensión local al espacio aéreo. Esto produce secreciones espesas, que obstruyen las vías aéreas y alteran la eliminación de MPP, favoreciendo la infección crónica. En la fase inicial es característica la presencia de *Haemophilus influenzae* y de *Staphylococcus aureus*. Posteriormente, la mayoría de los pacientes presentan *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Un estudio reciente, multicéntrico, español, ha objetivado infección bronquial crónica por PA en el 46% de los pacientes⁽⁷⁾. Esta infección-inflamación se asocia a un daño progresivo de las vías aéreas con inflamación neutrofílica, desarrollo de bronquiectasias,

neumopatía crónica progresiva con destrucción del parénquima pulmonar, deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar e insuficiencia respiratoria. A medida que va disminuyendo la función pulmonar, se produce hiperinsuflación, discordancia entre la perfusión y la ventilación, disminución de la fuerza de la musculatura respiratoria e hipoventilación alveolar progresiva, que conduce a hipoxemia y, finalmente a hipercapnia.

La infección bronquial crónica por PA es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ. El tratamiento antibiótico dirigido contra este MPP ha sido la piedra angular para controlar la progresión de la enfermedad. En la actualidad se han identificado otros patógenos emergentes debido en parte a la mayor supervivencia de los pacientes, a la administración de antibióticos y a utilizar otros métodos de identificación de los MPP. La monitorización del esputo es importante para identificar el MPP y determinar sus sensibilidades antibióticas.

Afectación digestiva

Esta enfermedad afecta potencialmente todos los órganos abdominales con función secretora. La insuficiencia pancreática (IPE), que produce malabsorción de grasas y proteínas, está presente en la mayoría de los casos (85%). En los pacientes con IPE no tratada, aparecen deficiencias de vitaminas liposolubles, carencia calórica, retraso del desarrollo y del crecimiento. Aproximadamente, el 5% de los pacientes nacen con íleo meconial. Otras alteraciones son: prolapso rectal en niños, reflujo gastroesofágico, pancreatitis aguda recurrente, enfermedad hepática (colestasis crónica, inflamación, fibrosis y cirrosis), hipertensión portal, trastornos de las vías biliares extrahepáticas y la colopatía fibrosante^(8,9). El empeoramiento del estado de nutrición guarda una relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar, y se comporta como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en personas con FQ.

Afectación de senos paranasales

La rinosinusitis es muy frecuente dados los cambios en las propiedades viscoelásticas del moco, con obstrucción del foramen de los diferentes senos, alteración del aclaramiento mucociliar e inflamación e infección crónicas. Existe aumento de frecuencia de colonización por PA, *H. influenzae* y anaerobios. La

poliposis nasal está presente en más del 50%, y 24% requieren cirugía.

Alteraciones endocrino-metabólicas

La alteración endocrina del páncreas es una manifestación tardía. La diabetes en FQ no corresponde a los clásicos tipos 1 y 2, y se denomina "diabetes relacionada con la FQ (DRFQ)". La DRFQ mal controlada se ha asociado a un incremento en la morbilidad con aumento de las infecciones, mayor caída de la función pulmonar y empeoramiento nutricional. Debe realizarse cribado anual para detectarla en todos los pacientes con FQ (que no la padezcan previamente), a partir de los 10 años, utilizando el test de sobrecarga oral de la glucosa⁽¹⁾. El diagnóstico de la DRFQ puede hacerse de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes⁽¹⁰⁾ y deben ser tratados con terapia insulínica. Por otro lado, en los pacientes con FQ, se han objetivado niveles altos de parámetros de estrés oxidativo, que estarían en relación con un estado inflamatorio crónico⁽¹¹⁾.

Afectación genitourinaria

El 95% de los varones no son fértiles debido a la azoospermia, por la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. La esterilidad masculina puede ser una forma de presentación en adultos jóvenes como manifestación única de la enfermedad, aun con prueba de sudor negativa.

Afectación de las glándulas sudoríparas

La pérdida crónica de sal por el sudor y otros fluidos puede producir una depleción electrolítica grave y un síndrome pseudo-Bartter, que puede ocasionar deshidratación hiponatrémica y alcalosis hipoclorémica grave, que requiera intervención inmediata. En ocasiones, puede ser la forma de inicio.

Alteración esquelética

Las enfermedades óseas relacionadas con la FQ (como la osteopenia y la osteoporosis), son hallazgos frecuentes en los pacientes adultos con FQ, encontrando una incidencia del 32,6% en los mayores de 18 años, y en enfermos graves. Tiene una etiopatogenia multifactorial, que incluye entre otros, la alteración del gen, la inflamación, la malnutrición, la deficiencia de vitamina D,... Para su diagnóstico se recomienda la realización de una densitometría ósea por absorciometría de doble haz de rayos X (DXA) a todos los pacientes

TABLA 1. Criterios de diagnóstico.

Presencia de uno o más criterios clínicos:

- Características fenotípicas: enfermedad respiratoria o digestiva compatible o ausencia bilateral de conductos deferentes.
- Historia familiar de fibrosis quística (hermano o primo).
- Cribado neonatal positivo (elevación tripsinemia inmunorreactiva).

Una o más pruebas que evidencien disfunción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana:

- Concentración de cloro en el sudor > 60 mmol/L en dos ocasiones.
- Detección de dos mutaciones de fibrosis quística.
- Alteración de la diferencia del potencial nasal.

Tomado de: Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998; 132: 589-95.

con FQ mayores de 18 años, y en los casos graves (si es normal, habría que repetirla a los 5 años) con el fin de iniciar prevención y tratamiento lo antes posible⁽¹²⁾.

DIAGNÓSTICO⁽¹³⁾

Los criterios diagnósticos de FQ se reflejan en la tabla 1 y figura 1. La FQ es una de las enfermedades raras para las que existe cribado neonatal, lo que posibilita el diagnóstico precoz y un seguimiento estrecho del niño, con el objetivo de retrasar, o disminuir, el impacto negativo de la enfermedad. Distintos estudios han demostrado que los niños diagnosticados por cribado presentan mejores parámetros nutricionales y respiratorios y un mejor desarrollo intelectual que los diagnosticados por clínica⁽¹⁴⁾. Actualmente, en nuestro país, existen varias estrategias para el cribado neonatal. El estudio se inicia con la determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) mediante inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFLIA)[®] en una muestra de sangre en papel de filtro tomada a los 2-3 días de vida. Dependiendo de la población en estudio, se han definido diferentes estrategias en las comunidades autónomas: TIR/ADN/TIR, TIR/TIR/ADN o bien TIR/TIR/test del sudor. Los pacientes diagnosticados por cribado no suelen presentar clínica, lo que ha cambiado la sistemática diagnóstica de las diversas manifestaciones de la enfermedad, permite un seguimiento más exhaustivo y el establecimiento precoz de las distintas estrategias de tratamiento.

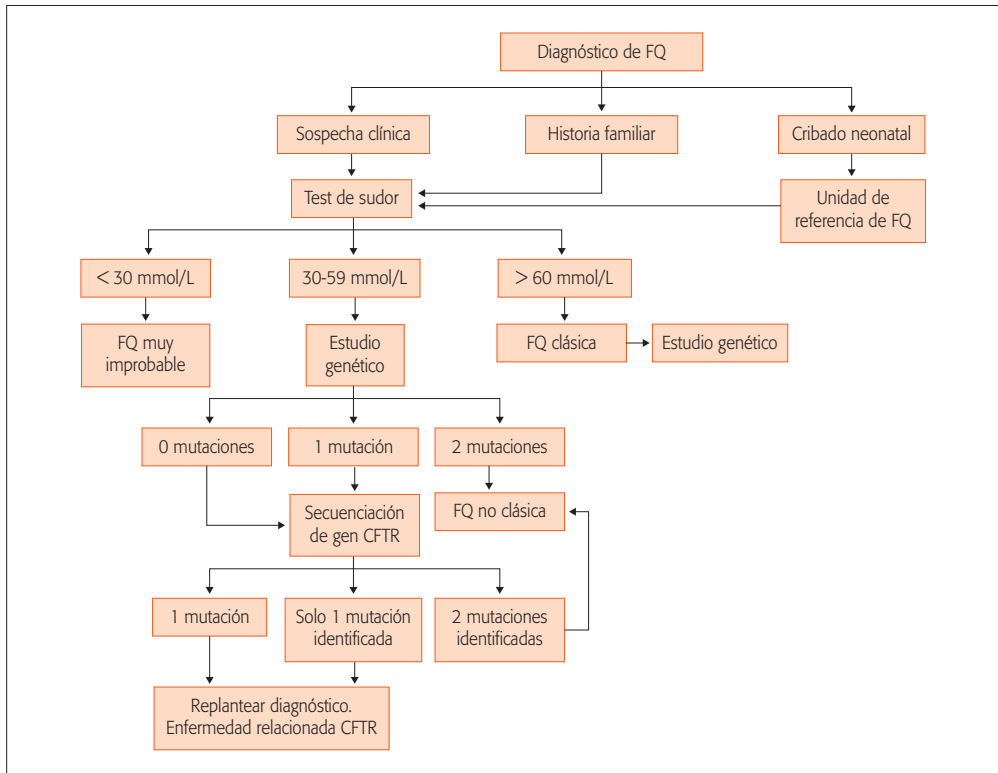


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de FQ (Tomada de: Oliveira C, Quintana E. Guía asistencial de Fibrosis Quística. Guía de actuación compartida para la Fibrosis Quística en Andalucía. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2011).

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La medida de la calidad de vida (CV) proporciona información sobre la percepción que tiene el paciente de su enfermedad (clínica, emocional, social...) y es especialmente importante en la evaluación de las enfermedades crónicas. Para la medición de la CV en población española adulta, se han validado el Cuestionario Respiratorio de St. George (genérico)⁽¹⁵⁾, y la versión española del Cuestionario Revisado de CV para FQ –CFQR 14+ Spain– (específico)⁽¹⁶⁾. En los últimos años se han encontrado evidencias de que la presencia de síntomas ansiosos y depresivos en pacientes con FQ influye negativamente en la CV y el pronóstico de la enfermedad⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, por lo que se recomienda el diagnóstico y tratamiento de esta entidad⁽¹⁹⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con FQ debe ser realizado en unidades especializadas por un equipo

multidisciplinario que incluya neumólogos, especialistas en endocrino y nutrición, gastroenterólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, psicólogos, etc. Actualmente se está asistiendo a un gran cambio en el manejo de la FQ, pasando del tratamiento sintomático, al inicio de estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar la función de la proteína CFTR. Los objetivos fundamentales del tratamiento son proporcionar una calidad de vida adecuada y prevenir la progresión de la enfermedad.

Tratamiento de la agudización (Tabla 2)

El mayor número y la gravedad de las agudizaciones se asocia con deterioro de la función pulmonar y de la calidad de vida y aumenta las complicaciones y la mortalidad^(20,21). Se han identificado varios factores de riesgo para las agudizaciones, como la mala función pulmonar, la edad, la infección por PA, la DRFQ, el uso continuo de corticoides, la anemia y los niveles bajos de estradiol sérico en las mujeres. No existe una definición única y validada de agudización^(21,22). En general se acepta

TABLA 2. Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas.

| Situación clínica | Tratamiento | Comentarios |
|--|---|---|
| <i>Infección crónica por H. influenzae</i> | | |
| Clinica estable | Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h oral Ciprofloxacino 750 mg/12 h oral Amoxicilina 1-2 g/8 h oral | Prolongada, depende del control de la infección (mantener esputo mucoso). |
| Exacerbación | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Exacerbación leve:</i> Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h oral 10-21 días <ul style="list-style-type: none"> o Amoxicilina 1-2 g/8 h oral 10-21 días o Ciprofloxacino 750 mg/12 h oral 10-21 días • <i>Exacerbación grave:</i> Azitromicina 500 mg/24 h oral 3-5 días Amoxicilina/clavulánico 1-2 g/8 h IV 10-21 días <ul style="list-style-type: none"> o Ceftriaxona 2 g/24 h IV 10-21 días | |
| <i>Infección crónica por S. aureus</i> | | |
| Clinica estable | Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h oral Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h oral | Prolongada, depende del control de la infección (mantener esputo mucoso). |
| Exacerbación | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Exacerbación leve:</i> Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h oral 10-21 días <ul style="list-style-type: none"> o Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h oral 10-21 días • <i>Exacerbación grave:</i> Amoxicilina/clavulánico 1-2 g/8 h IV 10-21 días | |
| <i>Infección crónica por MRSA</i> | | |
| Clinica estable | Rifampicina oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día + Ácido fusídico oral 25-50 mg/kg/día (máx. 2 g/día) 2-3 veces al día o Clindamicina oral 20-40 mg/kg/día (máx. 1,8 g/día) 2-4 veces al día + Rifampicina oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día o Linezolid 600 mg/12 h oral! | Prolongada, depende del control de la infección (mantener esputo mucoso). |
| | | .../... |

TABLA 2. (Continuación) Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas.

| Situación clínica | Tratamiento | Comentarios |
|--|--|--|
| Exacerbación | <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbación leve: Rifampicina oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día 10-21 días o Ácido fusídico oral 25-50 mg/kg/día (máx. 2 g/día) 2-3 veces al día 10-21 días • Rifampicina oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día 10-21 días o Clindamicina oral 20-40 mg/kg/día (máx. 1,8 g/día) 2-4 veces al día 10-21 días • Exacerbación grave: Linezolid 600 mg/12 h oral 10-21 días o Vancomicina 1 g/12 h iv 10-21 días o Teicoplanina 400 mg/12 h inicial seguida de 400 mg/24 h iv 10-21 días o inezolid 600 mg/12 h iv 10-21 días | |
| Primer cultivo positivo por <i>B. cepacia</i> | | |
| Sin clínica | <p>Tres de los siguientes durante 21 días:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ceftazidima IV 50-70 mg/kg/8h (máx. 12 g/día) Meropenem IV 120 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 6 g/día) Tobramicina IV 5-10 mg/kg/día 1-3 veces al día (máx. 0,48 g/día) Aztreonam IV 150-250 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 8 g/día) Ticarcilina/clavulánico IV 200-300/6-10 mg/kg/día 4-6 veces al día (máx. ticarcilina 16 g/día) Piperacilina/tazobactam IV 200-240/25-30 mg/kg/día 3-4 veces al día (máx. piperacilina 16 g/día) | Algunos autores indican ciclos alternos de 28 días con tobramicina inhalada 300 mg, 2 veces al día o aztreonam inhalado 75 mg, 3 veces al día. |
| Con clínica | Seguir la recomendación de la infección crónica con exacerbación | |
| Infección crónica por <i>B. cepacia</i> | | |
| Clínica estable | <ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazol 160/800 mg cada 12 horas oral • Doxiciclina 100 mg/12 h oral • Tobramicina inhalada 28 días, 300 mg, 2 veces al día | <p>Prolongada, depende del control de la infección (mantener esputo mucoso).</p> <p>Tobramicina inhalada en ciclos alternos de 28 días. En casos de infección de difícil control, valorar la administración de ciprofloxacino u otro antibiótico inhalado en los periodos de descanso.</p> |
| Exacerbación² | <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbación leve: Cotrimoxazol 160/800 mg cada 12 horas oral 10-21 días o Doxiciclina 100 mg/12 h oral 10-21 días • Exacerbación grave: Tres de los siguientes durante 21 días: Ceftazidima IV 50-70 mg/kg/8h (máx. 12 g/día) Meropenem IV 120 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 6 g/día) Tobramicina IV 5-10 mg/kg/día 1-3 veces al día (máx. 0,48 g/día) Aztreonam IV 150-250 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 8 g/día) Ticarcilina/clavulánico IV 200-300/6-10 mg/kg/día 4-6 veces al día (máx. ticarcilina 16 g/día) Piperacilina/tazobactam IV 200-240/25-30 mg/kg/día 3-4 veces al día (máx. piperacilina 16 g/día) | ... |

TABLA 2. (Continuación) Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas.

| Situación clínica | Tratamiento | Comentarios |
|--|--|--|
| Primer cultivo positivo por <i>P. aeruginosa</i> (primoinfección) | | |
| Sin clínica | Colistina inhalada 1 mes, 0,5-2 millones U, 2-3 veces día (I-A) o Tobramicina inhalada 28 días, 300 mg, 2 veces día (I-A) o Aztreonam inhalado 28 días, 75 mg, 3 veces día (II-A) | Realizar cultivo 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento: • Si es negativo: prolongar la misma pauta de tratamiento continuo con colistina (máximo 3-6 meses) o con 1-3 ciclos <i>on-off</i> con tobramicina o aztreonam (máximo 6 meses) (II-A). • Si es positivo: repetir la misma pauta de tratamiento o cambiar por otra combinación (ciprofloxacina + un antibiótico inhalado no utilizado en el primer ciclo) (II-A). Realizar un nuevo cultivo 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento y si continúa siendo positivo, aplicar el protocolo de la infección crónica (II-A). Los protocolos de erradicación ensayados son muy variados, con pautas que incluyen antibióticos inhalados y orales. Si fracasan al menos dos estrategias con esta pauta, se han propuesto antibióticos inhalados más IV simultáneamente (I-B). Diferenciar siempre entre la primoinfección en niños diagnosticados por cribado con poca lesión pulmonar y adultos o reciente reinfección por <i>P. aeruginosa</i> . En niños con primoinfección es posible que sea suficiente un tratamiento de menor duración (1-3 meses). |
| Con clínica | Seguir la recomendación de la infección crónica con exacerbación | |
| Infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> | | |
| Clínica estable | Colistina inhalada tratamiento continuo, 0,5-2 millones U, 2-3 veces día (II-A) ^{1,4} o Tobramicina inhalada en ciclos <i>on-off</i> cada 28 días, 300 mg, 2 veces al día (I-A) Tobramicina inhalada polvo seco en ciclos <i>on-off</i> , 112 mg, 2 veces al día (I-A) ⁵ o Aztreonam inhalado en ciclos <i>on-off</i> cada 28 días, 75 mg, 3 veces al día (I-A) | Mantener pauta inhalada mientras el beneficio/riesgo sea favorable. En afectación pulmonar moderada-grave o respuesta insuficiente en los ciclos <i>on-off</i> . • Emplear los antibióticos inhalados de manera continua, alternando/rotando sin periodos de descanso entre ellos o con intervalos <i>off</i> más cortos de 28 días (II-B). • Asociar un antibiótico oral o IV ⁶ con actividad antipseudomonas según sensibilidad, a demanda o en ciclos (cada 3-6 meses) (II-B). |
| Exacerbación² | • Exacerbación leve: Tratamiento con un antibiótico oral con actividad antipseudomonas, 2-3 semanas • Exacerbación grave: Ceftriaxona IV 50-70 mg/kg/8h o Cefepima IV 50 mg/kg/8 h 2-3 semanas + Tobramicina IV 5-10 mg/kg/24 h o Amikacina IV 30-35 mg/kg/24 h 2-3 semanas | Valorar mantener pauta inhalada si está pautada con anterioridad (II-C) Prolongar tratamiento IV si no hay mejora o existe afectación grave (3-4 semanas) (II-A) En ausencia de respuesta al tratamiento o en multiresistencia, adecuar el tratamiento combinado IV al perfil de sensibilidad con penicilinas antipseudomonas (piperacilina/tazobactam), monobactámicos (aztreonam) o un carbapenem (imipenem, meropenem o doripenem) en combinación con un aminoglicosido o con una fluoroquinolona. |

¹Linezolid se puede utilizar aislado, para el resto de fármacos se debe utilizar una combinación por riesgo elevado de desarrollo de resistencias si se utilizan aislados. El uso prolongado de linezolid se ha asociado a neuropatía. ²Utilizar esta pauta en primoinfección con clínica de exacerbación. ³El nivel de evidencia se ha establecido en función de los estudios publicados y no con la amplia experiencia de su utilización. Por ello, a pesar de que el nivel de evidencia es diferente a los nuevos fármacos, su nivel de recomendación es alto. ⁴3 veces al día en caso de evolución agresiva de la enfermedad. ⁵Comercializado en España sin reembolso. ⁶Tratamiento como en la exacerbación. IV: intravenoso. Tomada y modificada de: Cantón R, Máz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 140-50. Modificaciones: Döring G, Flume P, Hejerman H, Elborn JS, for the Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. J Cystic Fibros. 2012; 11:461-79.

TABLA 3. Criterios para definir las exacerbaciones en los pacientes con fibrosis quística⁽²³⁾.

| Síntomas y signos | Criterios radiológicos, funcionales y/o analíticos |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la intensidad y características de la tos • Cambio en las características del esputo (aumento del volumen, purulencia y/o consistencia) • Aumento o aparición de disnea y/o disminución de tolerancia al ejercicio • Anorexia, astenia y/o pérdida de peso • Dolor torácico • Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en más de una ocasión en la semana previa • Aumento de la frecuencia respiratoria • Modificaciones en la auscultación pulmonar • Hemoptisis u otras complicaciones | <ul style="list-style-type: none"> • Disminución del $\text{FEV}_1 \geq 10\%$, respecto a valores basales de los últimos 3 meses • Disminución de la saturación de $\text{O}_2 \geq 10\%$, respecto a valores basales de los últimos 3 meses • Aumento de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva...) • Aumento del atrapamiento aéreo o aparición de nuevos infiltrados radiológicos • Cambios en la densidad bacteriana de la flora colonizadora o adquisición de un nuevo microorganismo • Modificación o aumento de anticuerpos frente a <i>P. aeruginosa</i> |

que, si el paciente presenta 2 o más de los síntomas o signos incluidos en la tabla 3, debería recibir tratamiento antimicrobiano⁽²²⁾. También se debe potenciar la fisioterapia y tratar el broncoespasmo asociado⁽²³⁾. El objetivo es volver a la situación basal, clínica y funcional. En la reagudización leve-moderada debe utilizarse la vía oral. La vía intravenosa (IV) se utilizará en casos graves, con infección bronquial crónica por *MPP* resistentes o con falta de respuesta al antibiótico oral y en agudizaciones por *Pseudomonas* cuando sea el primer aislamiento. Aunque no hay evidencia suficiente para determinar la duración del tratamiento, se recomienda mantenerlo hasta la resolución de los síntomas y recuperación de la función pulmonar. Suele conseguirse en 2 semanas, excepto en el caso de *PA* multiresistente o en pacientes con afectación pulmonar muy grave, en los que es necesario prolongarlo. Dada su repercusión en la morbilidad, es fundamental establecer estrategias para prevenir la aparición de nuevas agudizaciones, como son las terapias de mantenimiento, controlar la adherencia, evitar factores desencadenantes, etc.^(21,22,24).

Tratamiento de la infección bronquial

(Tabla 2)

El estudio microbiológico de las secreciones respiratorias de los pacientes con FQ permite la definición del patrón de infección y el estudio de sensibilidad a los antimicrobianos de los MPP identificados. La elección del antibiótico depende del MPP aislado en esputo, de forma repetida, en fase estable. Las diferencias entre infección inicial, intermitente o crónica se especifican en la tabla 4. En pacientes con FQ, con primoinfección por *PA*, está demostrado el beneficio del tratamiento precoz con antibióticos inhalados (AI)

ya que se consiguen altas tasas de erradicación y se retrasa la infección bronquial crónica. La administración prolongada de AI ha demostrado también su eficacia en el tratamiento de la infección bronquial crónica por *PA*. En estos pacientes, el objetivo del tratamiento es romper el círculo vicioso de infección-inflamación, reduciendo tanto la carga bacteriana como la respuesta inflamatoria y, con ello, el volumen y la purulencia del esputo, el número y la gravedad de las agudizaciones, así como el deterioro de la función pulmonar^(5,22), ya que el daño pulmonar secundario a la infección crónica es la principal causa de muerte⁽²⁰⁾. La vía inhalada es la vía más eficaz y segura, pues permite alcanzar altas concentraciones del fármaco en las vías aéreas inferiores con mínima absorción sistémica^(22,24,25). En la tabla 5 se resumen los principales estudios con AI en pacientes con FQ e infección crónica por *PA*. Disponemos ya de estudios con otros AI, aun no comercializados en España, que han demostrado ser eficaces y bien tolerados en pacientes con FQ, como el levofloxacino, la amikacina liposomal (Arikace®), y la combinación de fosfomicina y tobramicina^(22,26). Excepcionalmente se utilizan en FQ otros antibióticos nebulizados (acondicionados desde su preparación intravenosa), como la vancomicina para la infección bronquial por *Staphylococcus aureus meticilin resistente* o la amikacina para tratamiento de micobacterias atípicas de "crecimiento rápido" como el *Mycobacterium abscessus* o el *M. avium complex*, como terapia coadyuvante y en combinación con antibióticos sistémicos⁽²⁶⁾.

Tratamiento de la inflamación bronquial

Un aspecto característico de la vía respiratoria del paciente con FQ es la intensa respuesta inflamatoria

TABLA 4. Patrones y criterios microbiológicos en la colonización-infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística.

| Estadios | Definición | Criterio microbiológico |
|--|---|---|
| I: Infección inicial (primoinfección o infección pionera) | Detección del primer cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i> en el árbol bronquial. No suelen aparecer manifestaciones clínicas aunque puede existir respuesta inflamatoria. Un cultivo positivo después de un año de negatividad, tras finalizar el tratamiento, se considera como una nueva primoinfección | Primer cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i> |
| II: Infección intermitente | Presencia de cultivos intermitentes positivos y negativos para <i>P. aeruginosa</i> en muestras consecutivas tras la infección inicial. Pueden no existir manifestaciones clínicas y suele existir respuesta inflamatoria | ≤ 50% de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos |
| III: Infección crónica | Cultivos positivos persistentes de <i>P. aeruginosa</i> sin signos clínicos nuevos de infección y con respuesta inflamatoria | > 50% de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos |
| IV: Exacerbación | Aparición o aumento de síntomas respiratorios durante el curso de la infección crónica | > 50% de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos |

Modificado de Canton et al⁽²³⁾.

que, aunque inicialmente trata de frenar la infección, acaba siendo por sí misma excesiva y dañina. Con la introducción precoz de fármacos antiinflamatorios se intenta limitar sus efectos y retrasar el deterioro pulmonar. Así, el uso de macrólidos se recomienda en la infección bronquial crónica por *Pseudomonas* o por otros microorganismos con control clínico difícil a pesar de un tratamiento adecuado^(1,22,23). El uso de azitromicina a corto plazo mejora la función pulmonar, la CV y disminuye los marcadores sistémicos de inflamación y las agudizaciones. Sin embargo, el tratamiento prolongado con corticoides orales, debido a sus efectos secundarios, solo se recomienda en la aspergilosis pulmonar alérgica, broncoespasmo grave intratable, enfermedad grave de la pequeña vía aérea y enfermedad terminal. Del mismo modo, el uso de ibuprofeno solo está indicado en mayores de 6 años con FEV₁ > 60%⁽²²⁾. Los corticoides inhalados (CI) solo se deben utilizar en pacientes con clínica de hiperreactividad bronquial documentada⁽²²⁾.

Rehabilitación respiratoria

Constituye un pilar fundamental del tratamiento. Su objetivo es mantener la situación funcional, mejorando la sintomatología respiratoria, el estado físico general y de la musculatura respiratoria, disminuyendo la cantidad de secreciones acumuladas en las vías aéreas, y previniendo y tratando las deformidades torá-

cicas que pueden desarrollar. Los pacientes deben entrar en programas de rehabilitación respiratoria dirigidos por profesionales especializados, donde se instruyan en las técnicas y se supervisen periódicamente⁽¹³⁾. En pacientes con afectación pulmonar grave hay que asegurar una adecuada oxigenación durante el proceso.

Fisioterapia respiratoria

Se recomienda en pacientes que presentan secreción bronquial superior a 30 ml/día, un mínimo de dos veces al día, siempre después del tratamiento broncodilatador y antes de administrar antibióticos inhalados. Incluye varias técnicas que pueden combinarse, sin existir suficiente evidencia acerca de cuál es la más efectiva. Se recomienda individualizarlas para facilitar el cumplimiento⁽²³⁾.

Ejercicio

La actividad física facilita la eliminación de secreciones y, en programas supervisados, enlentece la pérdida de la función pulmonar, mejora la CV y previene la aparición de osteoporosis⁽²⁴⁾. Los pacientes con un mayor grado de entrenamiento físico presentan una mayor supervivencia. Se recomienda practicar ejercicio moderado o intenso durante 30 minutos al día, de 3 a 4 veces por semana, o, en su defecto, una actividad física moderada todos los días, además de las técnicas de fisioterapia⁽²⁷⁾.

TABLA 5. Estudios sobre terapia antibiótica nebulizada en pacientes con bronquiectasias debidas a fibrosis quística con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.

| Estudio | N | Diseño | Tratamiento y duración | Resultados |
|----------------------------------|--------|--|---|--|
| Ramsey (1999) Quittner (2002) | 520 | Randomizado, doble ciego controlado con placebo | TIS dos veces al día durante 3 ciclos de 28 días <i>on-off</i> vs placebo | ↑ FEV ₁ , ↓ volumen esputo, ↓ días hospitalización, ↓ uso tratamiento antibiótico iv y oral, ↑ CV. Tinnitus y alteración en la voz. |
| Murphy (2004) | 181 | Randomizado, abierto, controlado con placebo | TIS dos veces al día durante 7 ciclos de 28 días <i>on-off</i> | Frena la caída FEV ₁ , ↓ días hospitalización, ↓ uso de otros antibióticos. Disfonía. |
| Lenoir (2007) | 59 | Randomizado, abierto, controlado con placebo | TIS dos veces al día en período de <i>on-off</i> | ↑ FEV ₁ , ↑ peso, ↓ n° ingresos, ↓ carga bacteriana. No ototoxicidad ni nefrotoxicidad. |
| Chuchalin (2007) | 247 | Randomizado, doble ciego controlado con placebo | TIS 300 mg dos veces al día durante 3 ciclos de 28 días <i>on-off</i> | ↑ FEV ₁ , ↓ n° ingresos, ↑ peso, ↓ carga bacteriana. |
| Sawicki (2012) | 12.740 | Seguimiento. Regresión logística longitudinal | Asociación entre el tratamiento con TIS (cumpliendo criterios del registro americano) y mortalidad (Registro americano de FQ 1996-2008) | Reducción de la mortalidad tras ajustar por múltiples parámetros |
| Jensen (1987) | 40 | Randomizado, doble ciego | Colistina 1 millón U dos veces al día durante 90 días vs placebo | Menor caída de FVC, mejoría de parámetros clínicos |
| Day (1988) | 14 | Doble ciego, cruzado | Colistina 1 millón U dos veces al día durante 6 meses vs placebo | ↑ FVC, más tos y cantidad de esputo en pacientes con placebo |
| Hodson (2002) | | Randomizado | Colistina 80 mg dos veces al día durante 28 días vs TIS/4 semanas | Descenso del recuento de PA en ambos grupos Mejoría de la función pulmonar con TIS |
| Retsch-Bogart (2009) | 164 | Randomizado, doble ciego controlado con placebo | AZLI 75 mg dos veces al día durante 28 días vs placebo. | ↑ la CV (CFQ-R RSS), ↑ FEV ₁ , ↓ hospitalización y estancia hospitalaria. ↑ peso, ↓ el n° de colonias de PA. ↓ Tos |
| McCoy (2008) | 211 | Randomizado, doble ciego, controlado con placebo | AZLI 75 mg dos o tres veces al día durante 28 días vs placebo. | ↑ el periodo libre de exacerbación, ↑ CV (CFQ-R RSS), ↑ FEV ₁ , ↓ el n° de colonias de PA |

.../...

Tratamientos que mejoran el aclaramiento mucociliar

Terapia osmótica

Son preparados que mejoran la hidratación del moco. Se ha comprobado que reducen las exacerbaciones infecciosas y mejoran el FEV₁^(1,24). Entre ellos se encuentran el suero salino hipertónico, que se utiliza por vía nebulizada, por lo general al 4%-7%, dos veces

al día, y el manitol, que se presenta en cápsulas de polvo seco, pero que aún no está disponible en España.

Mucolíticos

La DNasa (Pulmozyme®), por vía nebulizada, disminuye la viscosidad del moco y facilita su eliminación. Reduce las reagudizaciones respiratorias y mejora el FEV₁. Actualmente se recomienda en pacientes mayores de 6 años, con FEV₁ ≥ 40%, con esputo particularmente

TABLA 5. (Continuación) Estudios sobre terapia antibiótica nebulizada en pacientes con bronquiectasias debidas a fibrosis quística con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.

| Estudio | N | Diseño | Tratamiento y duración | Resultados |
|-------------------|-----|---|--|---|
| Oermann (2010) | 274 | Abierto | AZLI 75mg dos o tres veces al día durante 18 meses on/off | ↑ la CV ↑ FEV ₁ , ↑ peso |
| Wainwright (2011) | 157 | Randomizado, doble ciego controlado con placebo | AZLI 75 mg dos veces al día durante 28 días vs placebo. | ↑ la CV (CFQ-R RSS), ↑ FEV ₁ , ↓ el n° de colonias de PA |
| Assael (2013) | 268 | Randomizado, abierto | AZLI 75 mg dos veces al día en 3 ciclos on-off de 28 días vs TIS 300 mg dos veces al día en 3 ciclos on-off de 28 días | Mejoría del FEV ₁ , ↑ la CV (CFQ-R RSS), ↓ uso tratamiento antibiótico iv y oral, ↑ el periodo libre de exacerbación y ↑ peso a favor de AZLI. |
| Geller (2011) | 151 | Randomizado doble ciego controlado con placebo | Levofloxacino inhalado (120 mg al día o 240 mg al día o 240 mg dos veces al día) vs placebo durante 28 días | ↓ la densidad del esputo PA en el día 28, ↑ FEV ₁ , ↓ uso tratamiento antibiótico, buena tolerancia |
| Elborn (2013) | 330 | Abierto, Randomizado | Levofloxacino 240 mg dos veces al día vs TIS en tres ciclos de 28 días on-off | Frena la caída FEV ₁ , ↑ la calidad de vida, ↓ n° exacerbaciones, buena tolerabilidad, disgeusia (sabor metálico) |
| Trapnell (2011) | 119 | Randomizado doble ciego controlado con placebo | Fosfomicina/tobramicina para inhalación (FTI) (160/40 mg o 80/20 mg), dos veces al día durante 28 días vs placebo | Frena la caída FEV ₁ , ↓ la densidad del esputo PA. |
| Clancy (2013) | 105 | Randomizado doble ciego controlado con placebo | Amikacina liposomal una vez al día (70, 140, 280 y 560 mg) vs placebo durante 28 días | Frena la caída FEV ₁ , ↑ la calidad de vida, ↓ la densidad del esputo PA en el día 28. Buena tolerabilidad. |

TIS: tobramicina solución para inhalación; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; CV: calidad de vida; CFQ-R RSS: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; AZLI: Aztreonam lisisina; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada.

viscoso y dificultad para su eliminación. Se administra en una dosis única diaria. Dado su elevado coste, se recomienda evaluar la respuesta a las 4 y 12 semanas de su instauración (aumento del FEV₁ ≥10%)⁽⁵⁾.

Tratamientos reparadores de la proteína CFTR

En los últimos años se han desarrollado dos líneas de investigación destinadas a reparar el defecto básico responsable de la FQ: la terapia génica, basada en sustituir el gen defectivo y que ha tenido poco éxito por el momento, y el desarrollo de fármacos con la finalidad de corregir la función alterada del canal CFTR. En los ensayos clínicos han obtenido beneficios ataluren (supresor del codón de parada prematuro), ivacaftor (potenciador del canal CFTR) y lumacaftor (corrector de la función de este canal iónico)⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Ivacaftor ha sido recientemente aprobado por la FDA para su uso en pacientes con las mutaciones Gly551Asp, Gly1244Glu, Gly1349Asp, Gly178Glu, Gly551Ser, Ser1251Asn, Ser1255Pro, Ser549Asn o Ser549Arg (para mayores de 6 años) y homocigotos Phe508del (ivacaftor combinado con lumacaftor para mayores de 12 años). En un ensayo clínico ataluren mostró beneficios mayores en pacientes con FQ no tratados con tobramicina inhalada frente a los tratados con este antibiótico, con lo que está en marcha otro ensayo clínico en fase 3 para valorar su eficacia y seguridad en pacientes con FQ no tratados con aminoglucósidos⁽²⁸⁾.

Tratamiento nutricional

La terapia de sustitución enzimática y el correcto manejo nutricional van íntimamente ligados a una

mejor supervivencia y una mejor función pulmonar. Las personas con FQ pueden desarrollar malnutrición como consecuencia de balances energéticos negativos (disminución de la ingesta por anorexia, aumento del gasto energético por la inflamación tisular y la infección crónica y aumento de las pérdidas por malabsorción), por lo que se recomienda que su ingesta habitual aporte entre el 120 y 150% de las calorías recomendadas para las personas sanas de su misma edad, sexo, peso y talla^(8,9). Debe ofrecerse consejo dietético individualizado con el objetivo de mejorar la ingesta calórica y realizar recomendaciones basadas en los beneficios de la dieta mediterránea⁽³¹⁾. Es posible alcanzar los requerimientos estimados en más del 75% de los pacientes adultos sin necesidad de emplear (salvo en agudizaciones) suplementos dietoterápicos⁽³²⁾. Se recomienda añadir suplementos orales en personas con IMC < 20 kg/m², o bien > 20 kg/m² si están perdiendo peso de forma aguda (especialmente en las agudizaciones e ingresos). Se utilizarán fórmulas poliméricas e hipercalóricas, sobre todo si se requiere restricción de líquidos. Respecto a la nutrición enteral por sonda, podría mejorar el aporte calórico, el peso (con ganancia de masa magra y grasa) y otros parámetros relacionados con la función pulmonar y la sensación de bienestar o la actividad. Por ser un método invasivo, solo debe emplearse cuando las técnicas orales han fallado, aunque no es infrecuente el uso de gastrostomía para aportes nocturnos en pacientes desnutridos.

Los pacientes con IPE requieren suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas, mejorando la absorción de alimentos y vitaminas liposolubles. El objetivo debe ser controlar los síntomas y conseguir una nutrición, crecimiento y desarrollo normales. La DRFQ y la afectación hepática asociada a FQ son situaciones que también deben considerarse en el manejo nutricional de estos pacientes.

Suplementación de micronutrientes⁽⁹⁾

Vitaminas: todos los pacientes con IPE deben recibir suplementos con vitaminas liposolubles A, D y E. No obstante, se propone para todos los pacientes (con y sin IPE) la administración de vitamina E debido a su efecto protector sobre la oxidación de las lipoproteínas y sobre la peroxidación lipídica. Además, estudios recientes sugieren que mantener los niveles séricos adecuados de vitaminas A, D y E, podría ser útil para mejorar la función pulmonar, disminuir el número

de sobreinfecciones pulmonares, así como, retrasar la aparición de los trastornos glucídicos.

Minerales y oligoelementos: en muchos pacientes es necesario suplementar con cloruro sódico en situaciones de ejercicio intenso, fiebre, hipersudoración y/o con altas temperaturas. El calcio se suplementará en periodos carenciales, dietas exentas de lácteos o para prevenir la osteoporosis. El hierro se debe prescribir según el hemograma y sus niveles plasmáticos. El zinc también debe suplementarse si los niveles se encuentran bajos; no obstante, los niveles séricos normales no siempre descartan un déficit, por lo que se recomienda su uso en pacientes con IPE no controlada y si existe déficit de vitamina A asociado.

Ácidos grasos: se ha propuesto la suplementación dietética con diversos ácidos grasos como una forma de modular la respuesta proinflamatoria en la FQ. En los últimos años se ha objetivado que la suplementación con ácidos grasos durante un año parece mejorar los parámetros respiratorios (espirométricos, reagudizaciones y consumo de antibióticos), inflamatorios y antropométricos⁽³³⁾.

Tratamientos adyuvantes

Vacunaciones: se aconseja la administración de las vacunas antigripal y antineumocócica^(23,34).

Tratamiento de las complicaciones pulmonares⁽¹³⁾

Neumotórax

Su incidencia es de aproximadamente un 1% al año, aumentando con la edad y la gravedad de la enfermedad. El manejo dependerá de los síntomas y de su tamaño, abarcando desde el tratamiento conservador (que se recomienda siempre que sea posible) hasta la colocación de drenaje⁽³⁵⁾.

Hemoptisis

Los episodios se suelen producir en el contexto de una agudización infecciosa y se solventa con su tratamiento. La mortalidad en estos pacientes oscila entre 5,8 y 16% y su presencia se suele relacionar con la infección por *Staphylococcus aureus*, insuficiencia pancreática y diabetes. La broncofibroscopia debe realizarse siempre que sea posible para localizar el origen de la hemorragia y aplicar medidas tópicas. Si la hemorragia no cesa con la broncoscopia, debe llevarse

a cabo una embolización selectiva de las arterias bronquiales patológicas. La cirugía de resección pulmonar solo está indicada cuando no es posible controlar la hemoptisis con lo anterior, el origen de la hemorragia está bien localizado y existe riesgo vital⁽³⁵⁾.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

La prevalencia de la ABPA en la FQ oscila entre un 2 y un 25%. Estos amplios rangos de prevalencia son debidos a los diferentes criterios diagnósticos utilizados en los distintos estudios, aunque la Conferencia de Consenso de la Fundación Americana de FQ de 2003 establecía los criterios diagnósticos actuales⁽³⁶⁾. Se han registrado diferentes factores de riesgo, como la presencia de atopia, la infección por *PA*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Candida albicans*, así como la función pulmonar disminuída. Los esteroides por vía oral son el tratamiento de elección. En los pacientes que no responden bien a los esteroides o que presentan efectos secundarios, se puede plantear el itraconazol o voriconazol (de segunda línea)⁽¹⁾. En los casos de corticodependencia y con el objetivo de ahorrar corticoides orales, se pueden utilizar el omalizumab y la anfotericina B nebulizada.

Insuficiencia respiratoria crónica

Su tratamiento debe dirigirse contra los factores patogénicos desencadenantes (secreciones bronquiales, infección endobronquial, edema e inflamación de la mucosa, broncoconstricción, agotamiento muscular...). Por ello debe intensificarse el tratamiento habitual y administrar oxígeno con los mismos criterios que en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La VMNI está indicada en la insuficiencia respiratoria aguda y crónica, como terapia coadyuvante a otras técnicas de rehabilitación y fisioterapia respiratoria y como puente para el trasplante pulmonar. La modalidad de VMNI más adecuada en FQ es la ventilación con presión de soporte (BIPAP y ventiladores con presión de soporte)⁽³⁷⁾. Los criterios de indicación de trasplante pulmonar son: a) $FEV_1 \leq 30\%$ del teórico, hipoxemia y/o hipercapnia grave; b) deterioro respiratorio progresivo (aunque su FEV_1 sea mayor del 30% del teórico), aumento de la frecuencia y duración de las agudizaciones pulmonares graves; y c) complicaciones pulmonares con riesgo vital, como el neumotórax o la hemoptisis masiva recurrente⁽³⁸⁾.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN CRUZADA

Se deben implementar todas las medidas dirigidas a evitar la infección cruzada y la transmisión de las bacterias que juegan un papel patógeno reconocido en la enfermedad. Se aplicarán las medidas habituales de prevención y control epidemiológico⁽²²⁾. La transmisión suele ocurrir por contacto directo, gotas y fómites. Para evitar la transmisión por gotas, las guías establecen 2 metros de distancia mínima entre pacientes⁽³⁹⁾.

CONCLUSIONES

Se trata de una patología muy compleja que requiere ser abordada de forma integral en su tratamiento y seguimiento. Por ello, es necesario que los pacientes sean atendidos en centros de referencia y por Unidades multidisciplinares. Actualmente se está asistiendo a una revolución en su manejo, gracias al cribado neonatal y al tratamiento con terapias específicas, lo que conlleva cambios claros en la historia natural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standard of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014; 13(Suppl 1): S23-42.
2. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society Task Force on the care of adults with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2015 [En prensa].
3. Castellani C, Macek Jr M, Cassiman JJ, Duff A, Massie J, ten Kate LP, et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: A European consensus document. J Cyst Fibros. 2010; 9: 165-78.
4. Quintana-Gallego E, Delgado-Pellecín I, Calero-Acuña C. Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 146-50.
5. Mogayzel Jr PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 680-9.
6. Berwouts S, Morris MA, Girodon E, Scharz M, Stuhmannn, Dequeker E. Mutation nomenclature in practice: Findings and recommendations from the cystic fibrosis external quality assessment scheme. Hum Mutat. 2011; 32: 1197-203.
7. de Dios Caballero J, Del Campo R, Royuela A, Sole A, Maiz L, Oliveira C, et al. Broncopulmonary infection-colonization patterns in Spanish cystic fibrosis patients: Results from a national multicenter study. J Cyst Fibros. 2015 [En prensa].

8. Haller W, Ledder O, Lewindon PJ, Couper R, Gaskin KJ, Oliver M. Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29: 1344-55.
9. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp.* 2008; 23: 71-86.
10. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G et al, the CFRD Guidelines Committee. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis–Related Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2697-708.
11. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, García-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clin Nutr.* 2013; 32: 112-7.
12. Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20: 547-552.
13. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2001; 37: 316-24.
14. Southern KW, Merelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (1): CD001402.
15. Padilla A, Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, Plata AJ, Gaspar I, et al. Validez y fiabilidad del Cuestionario Respiratorio de St. George en población adulta con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 205-11.
16. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Cruz I, Dorado A, Pérez-Ruiz E, et al. Validación de la versión española del cuestionario revisado de calidad de vida para fibrosis quística en adolescentes y adultos (CFQR 14+ Spain). *Arch. Bronconeumol.* 2010; 46: 165-175.
17. Oliveira C, Oliveira G, Gaspar I, Dorado A, Cruz I, Sorriguer F, et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. *Qual Life Res.* 2013; 22: 597-605.
18. Gaspar I, Oliveira C, Espildora F, Jimeno R, Dorado A. Síntomas depresivos y ansiosos en pacientes con Fibrosis Quística: influencia sobre la calidad de vida relacionada con la salud. *Rev Esp Patol Torac.* 2012; 24: 153-61.
19. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax.* 2016; 71: 26-34.
20. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cyst Fibros.* 2012; 11: 461-79.
21. Justicia JL, Sole A, Quintana-Gallego E, Gartner S, de Gracia J, Prados C, et al. Management of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: still an unmet medical need in clinical practice. *Expert Rev Respir Med.* 2015; 9: 183-94.
22. Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 140-50.
23. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa SEPAR Diagnóstico y Tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 629-40.
24. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 802-8.
25. Máiz L, Giron RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14: 1135-49.
26. Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50: 535-45.
27. Physiotherapy for people with cystic fibrosis: from infant to adult. The International Physiotherapy Group of Cystic Fibrosis. 4th edition 2009. Disponible en: www.cfww.org/ipg-cf/
28. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K. A randomized placebo-controlled trial of ataluren for the treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 539-47.
29. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1663-72.
30. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor–Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015; 373: 220-31.
31. Oliveira G, Padilla A, Oliveira C. Soporte nutricional en el paciente con patología pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. En: Bellido D, De Luis D (eds) *Manual de Metabolismo y Nutrición.* Madrid: Díaz de Santos; 2006. p. 455-470.
32. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C, Padilla A, Rojo-Martínez G, García-Escobar E, et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr.* 2006; 96: 343-9.
33. Oliveira G, Oliveira C, Acosta C, Espildora F, Garrido L, García-Escobar E, et al. La suplementación con ácidos grasos mejora parámetros respiratorios, inflamatorios y nutricionales en adultos con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46: 70-77.
34. Casas F, Alfageme I, Barchilon Vs. Recomendación de la vacuna antineumocócica en las enfermedades respiratorias crónicas. *Semergen.* 2014; 40: 313-25.
35. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittel L, Marshall BC. Cystic fibrosis pulmonary guidelines

- nes: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 298-306.
36. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greeberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 225-64.
 37. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; (4): CD002769.
 38. Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, Shimmin D, Sole A, Elborn JS, et al. Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulmonary Med*. 2014; 2014: 621342.
 39. Oliveira C, Espildora F, Pérez E. Medidas preventivas en situaciones específicas: Fibrosis quística. En: *Manuales de Procedimientos SEPAR. Medidas preventivas para el control de las enfermedades respiratorias y de transmisión aérea*. 2010.

Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias

C. Oliveira Fuster, E. Acosta Bazaga, F. Espíldora Hernández, A. Padilla Galo

INTRODUCCIÓN

Las bronquiectasias (BQ) son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios con alteración del epitelio ciliar e inflamación crónica de la pared. Son el resultado final de enfermedades diferentes que tienen puntos de manejo en común. Los pacientes son susceptibles de infectarse a nivel bronquial y desarrollar una respuesta inflamatoria que favorece la progresión del daño pulmonar. Dado que es una patología crónica y progresiva, es importante establecer las estrategias de manejo más efectivas para aplicarlas precozmente⁽¹⁻³⁾. En este capítulo profundizaremos en el manejo de las BQ no causadas por fibrosis quística (FQ).

EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

Determinar la prevalencia exacta es difícil, ya que las diferentes enfermedades que causan BQ varían en el tiempo y en los diferentes países. En los últimos años se ha incrementado de forma muy significativa el número de diagnósticos de BQ dada la creciente longevidad de la población, la mayor cronicidad de las enfermedades y el avance espectacular de las técnicas de imagen^(3,4). Diversos estudios muestran una alta prevalencia (1.100 por cada 100.000 en adultos mayores de 65 años), un aumento de la morbilidad y del número de ingresos por BQ (con un importante coste e impacto sanitario) y una elevada y creciente tasa de mortalidad. En Estados Unidos se ha descrito

una tasa de hospitalización de 16,5 por cada 100.000 habitantes, mayor en mujeres y personas mayores de 60 años, con un coste medio por agudización de 7.827 dólares. Se ha estudiado también la carga económica asociada a BQ en población de edad no avanzada (45-64 años) y no asociadas a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en el primer año después del diagnóstico, en comparación con un grupo control, con un incremento de los costes de 2.319 dólares⁽⁵⁻⁸⁾. Las BQ son actualmente una enfermedad con una tasa de mortalidad no solo significativa, sino creciente, sobre todo en individuos de edad avanzada con enfermedades respiratorias o sistémicas crónicas (por ejemplo, en pacientes con artritis reumatoide, la presencia de BQ se asocia a peor supervivencia). En los que requieren ingreso en UVI se ha descrito una tasa de supervivencia del 60% a 4 años^(6,8,9). Un estudio reciente sitúa la mortalidad en un 20% a los 5 años y es mayor en pacientes de mayor edad, con gran extensión radiológica y en aquellos con EPOC asociada⁽⁸⁾. Más del 50% de los sujetos con EPOC moderada-grave tienen BQ asociadas, presentando un fenotipo específico de esta enfermedad con más agudizaciones y más graves, así como mayor inflamación bronquial y sistémica y mayor mortalidad^(10,11). Por el contrario, las BQ de etiología no conocida, según un estudio retrospectivo de 539 pacientes, presentaban la menor tasa de mortalidad (3,4% a los 3,3 años) en comparación con las BQ debidas a cualquier otra causa⁽¹²⁾.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de BQ

Las BQ presentan un curso crónico y progresivo con un espectro clínico variable que depende de la edad, gravedad y tiempo de evolución. Suele existir un retraso diagnóstico significativo desde el inicio de los síntomas. Cursan con infecciones respiratorias de repetición, y entre estos episodios pueden estar asintomáticos o presentar expectoración crónica, que puede ser mucosa, mucopurulenta o purulenta. Otros síntomas como expectoración hemoptoica o hemoptisis recidivante, disnea, hiperreactividad bronquial (HRBI), dolor torácico o astenia tienen una frecuencia variable dependiendo de la edad y de la evolución de la enfermedad⁽¹⁻³⁾. La exploración física puede ser normal o revelar a la auscultación grados variables de crepitanes, roncus y/o sibilancias. Pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar acropaquias, desnutrición o signos de insuficiencia respiratoria. Funcionalmente el hallazgo habitual es la obstrucción progresiva al flujo aéreo, poco reversible tras tratamiento broncodilatador (la HRBI es más frecuente en las secundarias a asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y reflujo gastroesofágico). Suelen asociarse a sinusitis, especialmente las debidas a discinesia ciliar primaria (DCP), inmunodeficiencias primarias, síndrome de Young, síndrome de las uñas amarillas o panbronquiolitis difusa⁽¹⁻³⁾.

La primera aproximación frente a un paciente con sospecha de BQ es una buena historia clínica aunque la confirmación diagnóstica se realizara siempre con una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), ya que la radiografía de tórax muestra una escasa sensibilidad. La TCAR tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de BQ, así como para valorar su extensión y morfología (cilíndricas, varicosas o quísticas). El signo fundamental es la demostración de la dilatación bronquial, tomando como patrón de referencia el diámetro de la arteria bronquial adyacente. Otros signos directos son la falta de afilamiento bronquial y la visualización de bronquios periféricos. Son signos indirectos el engrosamiento peribronquial, impactos mucoides, patrón en mosaico, nódulillos centrolobulillares o en árbol en brote, áreas focales de atrapamiento aéreo o atelectasias. Se excluirían las BQ por tracción (imagen radiológica de dilatación bronquial sin engrosamiento

de la pared ni síntomas específicos de hipersecreción bronquial) que suelen ser secundarias a otra patología pulmonar (generalmente intersticial) y que requieren un manejo diferente⁽¹⁻³⁾. Para el estudio de las BQ se recomiendan protocolos de adquisición de baja radiación y con un algoritmo de reconstrucción de alta resolución. Imágenes en espiración pueden ayudar a valorar el atrapamiento aéreo y las alteraciones en la pequeña vía aérea. Las técnicas de TC helicoidal y multidetector requieren menos tiempo de apnea, permiten reconstruir las imágenes en distintos planos y estimar cuantitativamente el volumen pulmonar^(1-3,13). Se han propuesto diferentes escalas o sistemas de puntuación para la evaluación de los hallazgos del TCAR. La más utilizada es la escala de Bhalla⁽¹⁴⁾, dado que valora de forma detallada la extensión y gravedad de la enfermedad, tiene una buena concordancia interobservador y se correlaciona bien con la clínica y la función pulmonar. La TCAR puede sugerir la etiología en casos de malformaciones congénitas, *situs inversus*, traqueobroncomegalia, obstrucción bronquial o enfisema por déficit de $\alpha 1$ antitripsina. Las BQ difusas sugieren un problema subyacente sistémico, las debidas a tuberculosis predominan en campos superiores y en la ABPA son centrales. La presencia de múltiples nódulos pequeños asociados, de predominio en llingula y lóbulo medio, sugieren infección por micobacterias no tuberculosas (*MNT*)⁽¹⁻³⁾.

Diagnóstico etiológico

Las BQ son la consecuencia final de gran variedad de procesos patológicos y su espectro etiológico ha cambiado con el tiempo (Tabla 1). En los países desarrollados las BQ secundarias a infecciones son cada vez menos frecuentes y es mayor el porcentaje de pacientes con una enfermedad subyacente que los predispone a inflamación persistente en el árbol bronquial y a infecciones crónicas o recurrentes. La frecuencia de cada una de ellas, así como el porcentaje de BQ consideradas idiopáticas (26-90%), varía sustancialmente en las series publicadas dependiendo de la edad y procedencia geográfica de los sujetos analizados y del protocolo diagnóstico utilizado. En países en vías de desarrollo las infecciones siguen siendo la causa principal debido a las peores condiciones socio-sanitarias^(1-3,15,16). En un estudio reciente realizado en dos centros ingleses (189 pacientes) encuentran la causa solo en el 57%, siendo las idiopáticas las más

TABLA 1. Etiología de las bronquiectasias.**Post-infección**

- Bacterias: neumonía necrotizante
- Micobacterias: tuberculosis, micobacterias no tuberculosas
- Virus (adenovirus, sarampión)
- Hongos

Obstrucción bronquial

- Intrínseca: estenosis cicatricial, broncolitiasis, cuerpo extraño, tumor
- Extrínseca: adenopatías, tumor, aneurisma

Inmunodeficiencias

- Primarias:
 - Déficits de Ac (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, déficit de activación de deaminasa citidina inducida, déficit de Ac con inmunoglobulinas normales...)
 - Inmunodeficiencias combinadas (déficit TAP...)
 - Otras (Sd. Wiskott-Aldrich, Sd. hiper-IgE, disfunción de los neutrófilos...)
- Secundarias: quimioterapia, trasplante, neoplasias hematológicas, VIH

Alteración escalera mucociliar

- Fibrosis quística
- Discinesia ciliar primaria
- Sd. de Young

Neumonitis inflamatoria

- Aspiración, reflujo gastroesofágico
- Inhalación tóxicos (drogas, gases...)

Anormalidad del árbol traqueobronquial

- Traqueobroncomegalia (Sd. Mounier-Kuhn)
- Defectos del cartílago (Sd. Williams-Campbell)
- Secuestro pulmonar
- Traqueobroncomalacia
- Bronquio traqueal

Asociadas a EPOC**Asociadas a enfermedades autoinmunes o sistémicas**

- Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, Sd. Sjögren, Sd. Marfan
- Policondritis recidivante, espondilitis anquilosante, sarcoidosis
- Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa, Enf. de Crohn

Asociadas a otras enfermedades

- Otras enfermedades respiratorias: asma, Sd. Swyer-James
- Déficit de α 1 antitripsina, Sd. de las uñas amarillas

Aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica**Panbronquiolitis difusa****Etiología no conocida**

Ac: anticuerpos; Sd.: síndrome; VIH: virus inmunodeficiencia humana. Tomada y modificada de: Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008; 44(11): 629-40.

frecuentes, seguidas de las post-infecciosas (24%)⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en un estudio estadounidense, tras una evaluación sistemática de 106 pacientes, se identificaron los factores causales en más del 90% de los

casos, siendo los trastornos de inmunidad, tanto inmunodeficiencias como enfermedades autoinmunes, las causas más frecuentes de BQ; también las neoplasias hematológicas y el trasplante de médula ósea

se asociaron con frecuencia al desarrollo de BQ⁽¹⁶⁾. En EPOC moderado y severo se ha observado una prevalencia de BQ de más del 50% con un elevado porcentaje de pacientes con cultivos positivos de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) y *H. influenzae* (HI)^(10,11). Actualmente está claramente justificada la búsqueda sistemática de las causas con un protocolo extenso de pruebas diagnósticas ya que establecer la etiología tiene importantes implicaciones clínicas con mejoras en el tratamiento y el pronóstico^(1-3,11,12,15,16). El estudio etiológico, y por tanto la elección de las pruebas diagnósticas, estará dirigido por la historia clínica y los datos suministrados por la TCAR. Sin embargo, no es fácil determinar qué pruebas diagnósticas deben realizarse y no todas están disponibles en centros no especializados. En la figura 1 se muestra el algoritmo diagnóstico propuesto por la normativa SEPAR⁽¹⁾. Antes de clasificar unas BQ como idiopáticas, si no existe una sospecha clínico-radiológica que oriente sobre la causa y por tanto de las pruebas específicas a realizar, habrá que hacer un estudio etiológico, como mínimo, con: analítica general, cultivos de esputo, radiología de senos paranasales, pruebas funcionales respiratorias, estudio inmunológico completo, test del sudor, IgE total, prick cutáneo, estudio del aclaramiento mucociliar, α 1 antitripsina, factor reumatoide y Ac citru-
linado^(1-3,9,15,16) (Fig. 1, Tabla 1).

FISIOPATOLOGÍA

Las BQ son consecuencia de un círculo vicioso de lesión del sistema mucociliar, inflamación, infección y proceso de reparación de la vía aérea, con diferencias según la etiología específica que desencadena la alteración inicial. La alteración del sistema mucociliar dificulta la eliminación de las secreciones y facilita el sobrecrecimiento bacteriano. Las células implicadas en la inflamación bronquial son los neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Los neutrófilos predominan en la luz bronquial y los macrófagos y linfocitos en la pared. Localmente, las secreciones respiratorias presentan un incremento de neutrófilos, del contenido de elastasa, interleukinas 1 α , 1 β , 6, 8 y 17, mieloperoxidasa, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y factor estimulador de colonias de granulocitos. El reclutamiento de neutrófilos, en pacientes con BQ, está mediado fundamentalmente por la interleukina-8, TNF- α y por el leucotrieno B₄, siendo especialmente potente esta acción quimiotáctica en los periodos de agudización.

Los neutrófilos activados migran hacia las vías aéreas para atacar a las bacterias, liberando grandes cantidades de proteasas y oxidantes. Un ambiente prooxidativo conduce a la apoptosis, aumento de la síntesis y secreción de mucina y a alteraciones en el transporte de iones. El aumento de neutrófilos y de mediadores inflamatorios se relaciona con la extensión de la superficie bronquiectásica afectada y con el incremento del volumen de esputo y del recuento bacteriano. Estudios recientes apoyan que diversas alteraciones en los mecanismos inmunes se asocian a la génesis de BQ (disregulación en la red de citocinas, papel de las células *natural killers*, microbioma pulmonar perdido, asociación con determinados patrones genéticos...) precediendo a la infección. El acúmulo de neutrófilos en la luz bronquial es responsable de la purulencia del esputo (más verdoso cuantas más células inflamatorias contenga)^(9,17-20). Los mediadores inflamatorios disminuyen tras el tratamiento antibiótico y aquellos pacientes con un esputo menos purulento en fase estable tienen un periodo más largo hasta la siguiente agudización. También se han detectado alteraciones sistémicas de los mediadores de la inflamación y durante las agudizaciones se produce un aumento de la proteína C-reactiva (PCR), la IL-6 o el fibrinógeno, que disminuyen con la resolución del episodio. La PCR es el parámetro que mejor se correlaciona con los periodos de agudización y podría utilizarse para el seguimiento de los pacientes y la predicción de las agudizaciones. En los pacientes con BQ el aumento de los marcadores sistémicos de inflamación se asocia con el deterioro de la función pulmonar^(1-3,17-20).

MICROORGANISMOS POTENCIALMENTE PATÓGENOS (MPP) EN LAS BQ

Las BQ son un nicho ecológico ideal para la colonización por diferentes MPP. En general, las bacterias que colonizan la mucosa respiratoria son menos virulentas, no se adhieren al epitelio ni invaden los tejidos pero desarrollan mecanismos que facilitan su persistencia, entorpeciendo la acción de los mecanismos de defensa y de los antibióticos (biopelículas, hipermutabilidad, mutantes resistentes...).

El diagnóstico de infección bronquial se realiza con la clínica y el cultivo microbiológico de las secreciones respiratorias. Se considera como infección inicial o primoinfección la detección del primer cultivo positivo de *un MPP* en el árbol bronquial (no suelen

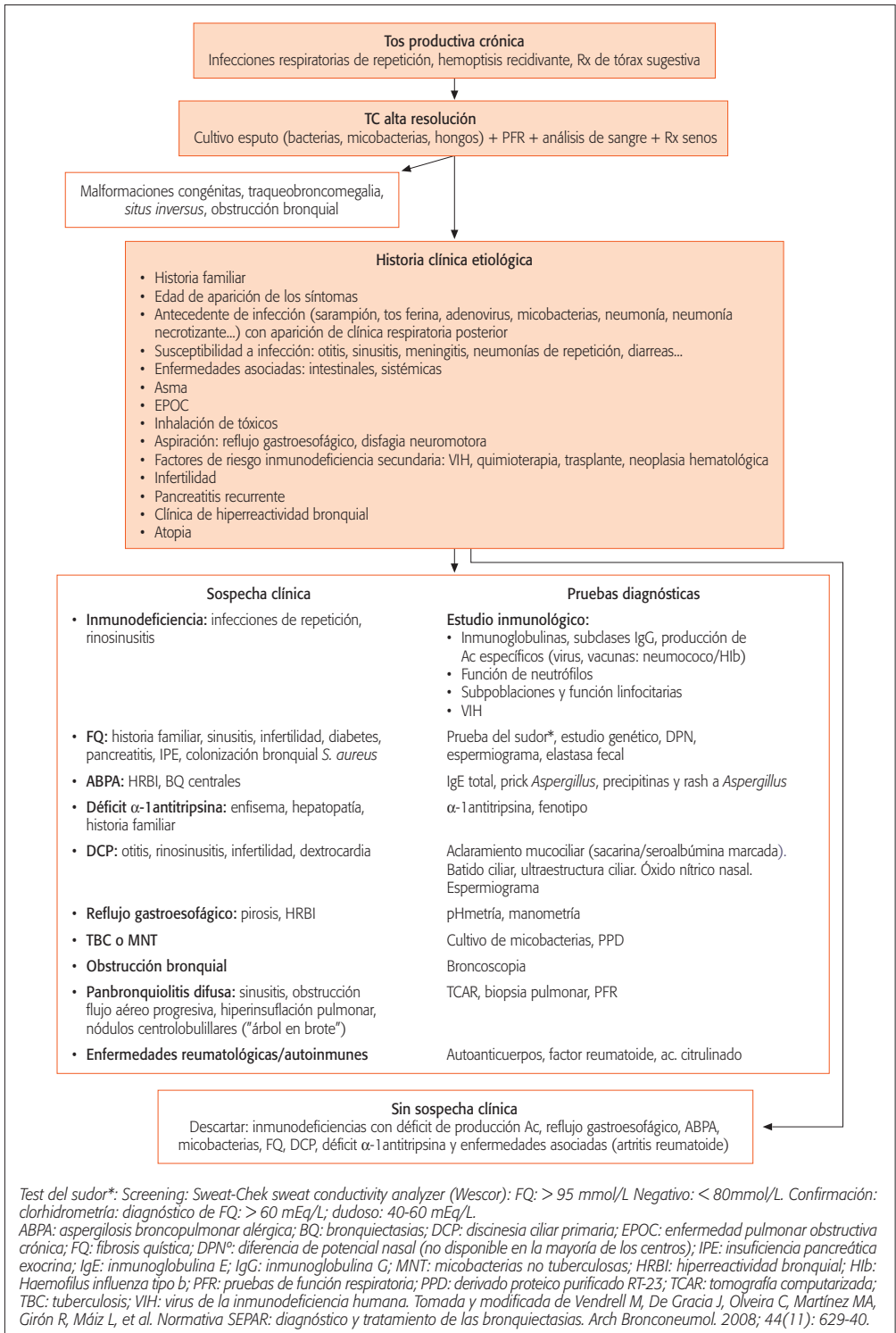


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las bronquiectasias.

aparecen manifestaciones clínicas, aunque puede existir respuesta inflamatoria). En la infección bronquial crónica (> 50% de cultivos positivos en 12 meses) la población bacteriana induce una respuesta inflamatoria que se manifiesta clínicamente con expectoración purulenta persistente y suele acompañarse de infecciones respiratorias de repetición y afectación sistémica^(1-3,17,21). En adultos, los más frecuentes son *HI* y *PA*. Solo es posible erradicarlos en la infección inicial, mientras que la reducción de la carga bacteriana es el objetivo terapéutico en la infección crónica y la agudización. *PA* se aísla sobre todo en los pacientes de mayor edad, con peor función pulmonar, mayor número de ingresos y más cursos de antibióticos. *Staphylococcus aureus* es más frecuente en FQ y en la ABPA. En algunos pacientes la colonización es poli-microbiana. La transición desde formas no-mucosas a formas mucosas es un indicador de infección crónica y se asocia a empeoramiento clínico, mayor daño tisular, deterioro de la función pulmonar y peor pronóstico. En adultos, los microorganismos responsables de las agudizaciones suelen ser los mismos presentes en los periodos de estabilidad (en más del 94% de los casos tienen el mismo morfotipo). El aislamiento de *MNT* se está incrementando. La colonización fúngica suele ocurrir en etapas avanzadas de la enfermedad (más en pacientes mayores, con hipersecreción purulenta habitual y tratados crónicamente con antibióticos)⁽²²⁾ y su efecto patogénico es controvertido. El *Aspergillus fumigatus* puede provocar ABPA. Ocasionalmente existen pacientes que presentan una expectoración purulenta crónica y agudizaciones frecuentes en los que no se aíslan *MPP*. Estos pacientes deben tratarse empíricamente con antibióticos, si la situación clínica así lo requiere, a pesar de esta "ausencia" de *MPP* en el esputo⁽¹⁻³⁾.

PROCESAMIENTO MICROBIOLÓGICO DE LAS MUESTRAS RESPIRATORIAS

El estudio microbiológico de las secreciones respiratorias permite conocer el patrón de infección y realizar estudios de sensibilidad a los antimicrobianos en los patógenos identificados. Las particularidades del proceso hacen necesaria la puesta en marcha de procedimientos específicos, actualizados en nuestro país por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, disponible en: (<http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>).

Se recomienda, al menos, un cultivo trimestral de esputo (y siempre que se produzcan agudizaciones) y la inclusión en medios de cultivo generales y selectivos diferenciales. Pueden aparecer morfotipos diferentes de un mismo *MPP* con el mismo o diferente patrón de sensibilidad por lo que se recomienda antibiograma de cada uno de ellos. No siempre existe buena correlación entre la sensibilidad *in vitro* y la respuesta clínica, siendo también importantes la dosis y la penetración del antibiótico en la mucosa bronquial. A veces, la resistencia no predice su fracaso terapéutico. Por otra parte, para los antibióticos nebulizados la interpretación del antibiograma debe tener en cuenta que con esta vía se alcanzan concentraciones en mucosa bronquial mucho más elevadas^(1-3,17,21).

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD Y SEGUIMIENTO

Las BQ son una patología multidimensional, crónica y progresiva cuyo pronóstico depende de múltiples factores, entre ellos, de la enfermedad subyacente, la extensión de las lesiones, la frecuencia y gravedad de las agudizaciones, la función pulmonar y su repercusión en la calidad de vida (CV). La infección bronquial crónica, especialmente por *PA*, las agudizaciones graves y la inflamación sistémica se asocian con progresión de la enfermedad^(1-3,5-12,23-26). Actualmente contamos con un cuestionario específico de CV, validado en español, para pacientes con BQ (QOL-B)^(23,24), disponible en: http://www.psy.miami.edu/qol_b/qol_measures01.phtml.

La gravedad y el pronóstico no se pueden cuantificar adecuadamente mediante el análisis de una sola variable. Recientemente se ha introducido una escala multidimensional, FACED⁽²⁵⁾, muy fácil de usar en la práctica clínica habitual, que ha demostrado ser capaz de clasificar con exactitud la gravedad de las BQ de acuerdo con su pronóstico, teniendo en cuenta los diversos aspectos clínicos, funcionales, radiológicos y microbiológicos característicos de la enfermedad (Tabla 2). Posteriormente se publicó otra escala pronóstica, el BSI⁽²⁶⁾, también con buena capacidad predictiva, pero mucho más compleja y difícil de implementar. Las BQ son una enfermedad crónica cuyo manejo es complejo. Las normativas españolas y británicas^(1,2) recomiendan el seguimiento en unidades específicas (que dispongan de neumólogo, de enfermería y de rehabilitación especializados en su cuidado) de aque-

TABLA 2. Valoración de gravedad y seguimiento.

Aspectos a considerar y monitorizar

Etiología

- Repercusión y tratamiento de la enfermedad de base

Clínica

Controles cada **1-6 meses** según morbilidad, gravedad y progresión.

Monitorizar en cada visita:

- **Volumen y color** del esputo
- Número de agudizaciones y gravedad
- Disnea, HRBI, afectación sistémica, complicaciones
- Saturación de oxihemoglobina
- Cumplimiento del tratamiento

Colonización-infección

- En cada control y agudizaciones: cultivo de esputo con antibiograma
- Anual: cultivo de MNT y hongos

Función respiratoria

- En pacientes con riesgo de deterioro: espirometría en cada control
- Mínimo realizar espirometría y prueba broncodilatadora anualmente
- Prueba de la marcha de 6 minutos: según afectación de la función pulmonar

Inflamación sistémica

- Análisis de sangre anual con marcadores de inflamación sistémica y parámetros nutricionales

Daño estructural

- Rx de tórax: si sospecha de complicaciones (hemoptisis, neumonía, neumotórax...)
- TCAR cada 2 años si riesgo de progresión o nuevas lesiones en Rx

Valoración nutricional

- Valorar requerimientos. En cada control o ingreso: peso, IMC y pérdida peso/tiempo
- Valorar medidas para estimar masa magra (plicometría, DEXA o impedanciometría)

Calidad de vida

- Valorar anualmente percepción de gravedad: Cuestionario QoL-b

Escala pronóstica FACED

- Valorar anualmente. **Leves:** 0-2; **moderadas:** 3-4; **graves:** 5-7

| Variable | Valores | Puntos |
|------------------------------|------------------|--------|
| FEV ₁ | Al menos 50% | 0 |
| | Menos del 50% | 2 |
| Edad | Menos de 70 años | 0 |
| | Al menos 70 años | 2 |
| Infección crónica por PA | No | 0 |
| | Sí | 1 |
| Extensión: número de lóbulos | 1-2 lóbulos | 0 |
| | Más de 2 lóbulos | 1 |
| Disnea: MMRC | 0-II | 0 |
| | III-IV | 1 |

Tomada y modificada de: Oliveira Fuster C, Espildora Hernández F, Padilla Galo A, de la Cruz Ríos JL. Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias no FQ. En: Soto Campos JG, coord. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. 2ª edición. Madrid: Ergon. p. 595-609. HRBI: Hiperreactividad bronquial; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; QoL-b: escala de calidad de vida para pacientes con bronquiectasias; PA: Pseudomonas aeruginosa; IMC: índice de masa corporal; MNT: micobacterias no tuberculosas; Rx: radiografía; DEXA: densitometría de rayos X de doble energía.

Los pacientes con BQ causadas por una enfermedad susceptible de tratamiento específico, con infección bronquial crónica y/o con agudizaciones repetidas, los que tienen tratamiento antibiótico inhalado de base, aquellos con caída rápida de la función pulmonar, con enfermedad avanzada, o los que están siendo considerados para trasplante, así como todos los niños. Son importantes la educación y supervisión en el reconocimiento de la agudización y su automanejo inicial, la administración de antibióticos inhalados e intravenosos en el domicilio, el mantenimiento de los equipos, la nutrición, la fisioterapia y el cumplimiento del tratamiento. Los aspectos que hay que considerar y monitorizar para poder valorar la gravedad e iniciar intervenciones precoces que minimicen la morbimortalidad se resumen en la tabla 2.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es mejorar la clínica y la CV y detener la progresión. Los antibióticos, la eliminación de secreciones, el control de la inflamación y del broncoespasmo y un correcto manejo nutricional son la base del tratamiento. Los antibióticos deben utilizarse para tratar no solo la exacerbación aguda, sino también la infección bronquial crónica. Reducir la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria constituye la base del tratamiento de las BQ y con ello logramos reducir el volumen y purulencia del esputo, el número y gravedad de las agudizaciones, el deterioro de la función pulmonar y mejorar la CV^(1-3, 21, 27).

Tratamiento de la etiología

Se realizará lo más precozmente posible, teniendo en cuenta las posibles consecuencias sobre la infección bronquial crónica (por ejemplo, en el caso de los tratamientos de la artritis reumatoide) siempre que se haya identificado y sea posible^(1-3, 9, 15, 16).

Tratamiento de la agudización

Las agudizaciones infecciosas (AI) se reconocen clínicamente por un aumento (agudo y mantenido) de la tos y de la producción de esputo (incremento del volumen, consistencia, purulencia o hemoptisis) y/o incremento de la disnea, acompañado o no de otros síntomas, con variabilidad suficiente para requerir un cambio en el tratamiento. Se considera agudización grave si, además, se asocia a un empeoramiento clínico significativo y/o a la aparición de complicaciones^(1-3, 21, 28).

La frecuencia de las AI se incrementa con la edad, la gravedad de las BQ y en los pacientes sin tratamiento de mantenimiento; su mayor número y gravedad se relacionan con un aumento de la morbilidad, de la necesidad de hospitalización y tratamiento, incremento de los costes, fragmentación del sueño, peor CV, deterioro de la función pulmonar y aumento de la mortalidad^(1-3, 5-8, 20, 21, 28). El objetivo del tratamiento es devolver al paciente a su situación clínica y funcional basal y reducir el volumen y la purulencia del esputo (mantener esputo mucoso). Es importante identificar y tratar los factores desencadenantes e instaurar el tratamiento lo más precozmente posible. Distintos factores pueden desencadenarlas como la no adherencia al tratamiento de mantenimiento⁽²⁹⁾ (fisioterapia, antibióticos inhalados...), tapones de moco, colapsos, infecciones víricas, adquisición de un nuevo microorganismo o cambios en la flora colonizadora o en la densidad bacteriana, infección o hipersensibilidad a hongos⁽²²⁾ o sobreinfección por micobacterias atípicas. Otros factores que podrían influir en un aumento de las agudizaciones son la malnutrición (aumenta el riesgo de infección al propiciar un estado de inmunosupresión), la polución ambiental u ocupacional, el tabaquismo y otras comorbilidades asociadas como el reflujo gastroesofágico, la HRBI o la depresión. Identificar el factor precipitante puede ser la llave para un tratamiento correcto^(1-3, 21-24, 28, 29). La mayoría están causadas por las bacterias que colonizan la vía aérea en situación estable. La elección del antibiótico depende de la existencia o no de una infección bronquial previa conocida. En el primer caso hay que adecuar el antibiótico a los *MPP* previamente aislados (basado en los estudios de sensibilidad de la última muestra respiratoria), y en el segundo, debe iniciarse un antibiótico empírico. Siempre debe tenerse en cuenta el riesgo de infección por *PA* (Tabla 3). Entre las quinolonas, levofloxacino y ciprofloxacino son dos opciones terapéuticas excelentes en el tratamiento empírico de las BQ ya que son eficaces frente a los *MPP* más prevalentes y tienen buena biodisponibilidad. El antibiótico debe modificarse dependiendo del *MPP* aislado en el cultivo de esputo durante la agudización y su antibiograma. Se utilizarán antibióticos con alto grado de penetración en secreciones respiratorias, a dosis elevadas y hasta que el esputo deje de ser purulento (mínimo 10 días) y en casos de infección por *PA* durante 14-21 días. Las agudizaciones leves-moderadas

TABLA 3. Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas.

| | Comentario | Tratamiento de elección | Tratamiento alternativo | Duración |
|--|---|---|--|--|
| Agudización | Empírico, cubrir microorganismos previamente aislados. Modificar en función del cultivo de esputo | | | 10-21 días (excepción con azitromicina que se recomienda 3-5 días) |
| | a) Agudización leve: | | | |
| | <i>H. influenzae</i> | Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h VO | Amoxicilina 1-2 g/8 h VO ciprofloxacino 750 mg/12 h VO o azitromicina 500 mg/24 h VO | |
| | <i>S. aureus</i> | Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h VO | Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h VO | |
| | <i>Pseudomonas</i> | Ciprofloxacino 750 mg/12 h VO | Levofloxacino 750 mg/24 h VO | |
| | b) Agudización grave o sin respuesta a VO: | | | |
| <i>H. influenzae</i> | Amoxicilina/clavulánico 1-2 g/8 h IV | Ceftriaxona 2 g/24 h IV | | |
| <i>Pseudomonas</i> | Ceftazidima 2 g/8 h IV + Tobramicina 5-10 mg/kg/24 h IV o amikacina 15-20 mg/kg/24 h IV | Imipenem 1g/8 h o piperacilina/tazobactam 4 g/8 h o aztreonam 2 g/8 h o cefepime 2 g/8 h o meropenem 2 g/8 h o ciprofloxacino 400 mg/12 h IV* + amikacina 15-20 mg/kg/24 h IV | | |
| Infección inicial (esputo mucoso) | <i>Pseudomonas</i> | Ciprofloxacino 750 mg/12 h VO + tobramicina 300 mg/12 h inhalado o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h** inhalado | Tratamiento IV con dos fármacos + tobramicina 300 mg/12 h inhalado o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h** inhalado | 3 semanas |
| | | Continuar el antibiótico inhalado | Continuar el antibiótico inhalado | 3-12 meses |
| Infección bronquial crónica (esputo purulento) | <i>H. influenzae</i> | Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h VO | Ciprofloxacino 750 mg/12 h VO o amoxicilina 1-2 g/8 h VO o | Prolongada, depende del control de la infección (mantener esputo mucoso) |
| | <i>S. aureus</i> | Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h VO | Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h VO | |
| | <i>Pseudomonas</i> | Tobramicina 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días* o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h inhalado** | | |
| | <i>Burkholderia cepacia</i> | Cotrimoxazol (160/800 mg) 1/12 h VO | Doxiciclina 100 mg/12 h VO o tobramicina 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días* | |
| | <i>Stenotrophomonas</i> | Cotrimoxazol (160/800 mg) 1/12 h VO | Doxiciclina 100 mg/12 h vo o | |

Los antibióticos referidos son los más utilizados, la selección de estos, de otros o de sus combinaciones depende del microorganismo aislado y de su antibiograma. Las dosis referidas son las recomendadas en población adulta. *: Valorar en casos de infección bronquial de difícil control administrar ciprofloxacino oral u otro antibiótico inhalado durante los periodos de descanso; **: la dosis de colistimetato de sodio depende del tipo de nebulizador utilizado, un nebulizador con menor volumen residual como l-neb permite utilizar menor dosis (1 mU/12 h); #: es aconsejable reservar ciprofloxacino para su administración oral. Pueden utilizarse otras combinaciones dependiendo del antibiograma; VO: vía oral; IV: vía intravenosa; AD: agua destilada. Tomada y modificada de: 1. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008; 44(11): 629-40.

das pueden tratarse ambulatoriamente vía oral (VO). La vía intravenosa (IV) se utilizará en casos graves, con infección bronquial crónica por *MPP* resistentes o con falta de respuesta al antibiótico VO. Puede administrarse en el hospital o en el domicilio, dependiendo del estado del paciente y de los recursos disponibles, siempre con supervisión. En casos de agudizaciones moderadas-graves por *PA* se recomienda la utilización de dos antibióticos IV, generalmente β -lactámico más aminoglucósido, para evitar resistencias. Si se utiliza la vía IV, es recomendable no utilizar ciprofloxacino para reservarlo para su administración VO. Los aminoglucósidos se indicarán cada 24 horas. Si los *MPP* son multirresistentes, deben utilizarse combinaciones de antibióticos con diferentes mecanismos de acción y efecto sinérgico^(1-3,21,28). El uso de la vía inhalada junto a la VO o IV en la agudización no ha demostrado claramente beneficio y puede aumentar los síntomas de HRBI. Sin embargo, Bilton y cols. observaron una disminución significativa del recuento de *PA* en esputo al añadir tobramicina inhalada al ciprofloxacino VO en agudizaciones de pacientes adultos con BQ^(1-3,27,28). Los broncodilatadores y los corticoides pueden ser útiles si cursan con HRBI. El tratamiento con corticoides debe individualizarse y no prolongarse más de dos semanas ya que la inmunosupresión secundaria a los mismos dificultará el control de la infección. Debe favorecerse la expulsión de la mayor cantidad posible de moco fluidificando las secreciones y mediante la fisioterapia. Mantener una buena hidratación y la solución salina hipertónica nebulizada pueden ayudar a reducir la viscosidad del moco. Algunos pacientes pueden requerir oxigenoterapia durante las agudizaciones y, a veces, ventilación mecánica no invasiva, aunque el exceso de secreciones puede dificultar su aplicación^(1-3,27,28).

Tratamiento antibiótico prolongado

La detección precoz de los *MPP* y su tratamiento agresivo son muy importantes para intentar su erradicación. El tratamiento de la infección bronquial crónica se basa en la administración prolongada de antibiótico. La elección del antibiótico dependerá del *MPP* aislado y de su antibiograma (Tabla 3). La pauta y el tiempo de administración serán modificadas en base a que logremos o no el control de la infección (esputo mucoso de forma mantenida y disminución de las agudizaciones)^(1-3,21,27,28).

Administración prolongada de antibióticos por vía sistémica

La evidencia sobre el uso de antibióticos VO a largo plazo en pacientes con BQ y su repercusión en la morbimortalidad es escasa y su uso prolongado podría favorecer el desarrollo de resistencias o de efectos adversos^(1-3,21).

Administración prolongada de antibióticos por vía inhalada

Los estudios disponibles con distintos antibióticos inhalados observan mejoría de la CV y de los síntomas, con reducción del volumen y purulencia del esputo y de las agudizaciones, disminución de la inflamación bronquial y sistémica y de la densidad de colonias de *PA* o de otros *MPP* (con tasas de erradicación variables). En la tabla 4 se resumen los principales estudios con antibióticos inhalados en pacientes con BQ^(1-3,27). Actualmente hay dos normativas publicadas que coinciden en lo sustancial sobre las indicaciones de este tratamiento. La Normativa SEPAR⁽¹⁾ los recomienda en la primoinfección por *PA* (si no se ha conseguido erradicación con ciprofloxacino oral), en la infección bronquial crónica por *PA* y en la infección bronquial crónica por otros *MPP*, ante la presencia de efectos adversos, resistencias o ineficacia del tratamiento antibiótico por vía oral. La normativa británica⁽²⁾ los recomienda en la infección crónica por *PA* cuando presenten más de dos agudizaciones en el año previo, o si los pacientes presentan importante morbilidad. Los antibióticos deben administrarse con nebulizadores que hayan demostrado su eficacia (tipo jet o electrónicos de malla estática o vibratoria) y, preferiblemente, con los nebulizadores con los que se hayan realizado los ensayos clínicos. Se debe entrenar a los pacientes en su utilización, limpieza y mantenimiento. El desarrollo tecnológico de los últimos años ha permitido contar con dispositivos que optimizan el depósito pulmonar y disminuyen el tiempo necesario para realizar el tratamiento. Los antibióticos disponibles actualmente para tratamiento nebulizado se resumen en la tabla 5. Los antibióticos nebulizados pueden producir broncospasmo, disnea y molestias faríngeas o torácicas^(1-2,27).

Tratamiento de la inflamación bronquial

El tratamiento con corticoides VO o ibuprofeno de forma prolongada no se recomienda por sus efectos adversos. Los corticoides inhalados se indicarán sobre

TABLA 4. Estudios sobre terapia antibiótica inhalada en BQ no fibrosis quística.

| Estudios ³⁵ | N | Diseño | Tratamiento y duración | Microbiología | Resultados |
|------------------------|-----|---|--|---|--|
| Stockley (1985) | 6 | Abierto | Amoxicilina inhalada 4 meses | 17% no, 33% HI, 17% PA, 17% SA | ↓ Volumen, ↑ Pico de flujo, ↓ purulencia esputo |
| Lin (1997) | 16 | Randomizado | Gentamicina inhalada 40 mg 12 h/ 3 días vs salino 0,45 % | No recogido | ↓ Mieloperoxidasa en esputo, ↓ volumen esputo, ↓ disnea, ↓ carga bacteriana, ↓ Pico de flujo, ↓ Test marcha |
| Oriols (1999) | 15 | Randomizado | Ceftazidima + tobramicina inhaladas vs tratamiento sintomático (1 año) | 100% PA | ↓ nº ingresos, ↓ días hospitalización |
| Barker (2000) | 74 | Randomizado | Tobramicina inhalada 300 mg/12 h/4 semanas periodos de <i>on/off</i> vs placebo | 100% PA | ↓ Carga bacteriana, mejoría clínica, ↑ Tos, ↑ HRBI Erradicación PA: 35% |
| Drobic (2005) | 30 | Randomizado | Tobramicina inhalada 300 mg/6 meses vs placebo | 100% PA | ↓ Carga bacteriana. ↓ días hospitalización, ↑ HRBI |
| Scheinberg (2005) | 41 | Abierto | Tobramicina inhalada 300 mg 3 ciclos <i>on/off</i> . 14 días | 100% PA | Mejoría síntomas Mejoría CV. Erradicación PA (22%) 22% abandono. Tos, HRBI |
| Steinfort (2007) | 18 | Abierto | Colistina inhalada, 41 meses | 78% PA | Mejoría CV. Frena la caída FEV ₁ y FVC |
| Dahr (2010) | 19 | Abierto | Colistina inhalada 6 meses | 100% PA | ↓ nº exacerbaciones, ↓ nº ingresos, ↓ volumen esputo, ↓ nº esputos con PA/año |
| Navas (2010) | 15 | Abierto | Tobramicina inhalada 9 meses | 100% PA | ↓ nº exacerbaciones, ↑ HRBI |
| Murray (2011) | 57 | Randomizado | Gentamicina 80 mg/12 h vs placebo (salino 0,9)/12 meses | Infección crónica por PA/HI/SA MC/SN ≥ 2 Ex/a | Erradica 30,8% PA; 92,8% MPP, ↓ carga bacteriana ↑ periodo libre de exacerbación, ↓ nº exacerbaciones, ↑ CV. No ototoxicidad ni nefrotoxicidad |
| Chalmers (2012) | 385 | Randomizado | Gentamicina inhalada vs placebo (salino 0,9%), 12 meses | Infección crónica por PA/HI/SA MC/SN ≥ 2 Ex/a | ↓ la inflamación bronquial y sistémica, ↓ carga bacteriana |
| White (2012) | 30 | Retrospectivo | Terapia de erradicación frente a PA (terapia IV: gentamicina + ceftazidima + colistina inhalada +/- ciprofloxacino vs terapia oral: ciprofloxacino + colistina nebulizada) | 100% PA | Erradicación de la PA hasta un 80% de los pacientes. En el seguimiento (media 14,3 meses) el 50% continuaba libre de PA y en los que no se erradicó, se observó una disminución de las agudizaciones |
| Wilson (2013) | 124 | Randomizado, doble ciego controlado con placebo | Ciprofloxacino polvo seco 32,5 mg o placebo dos veces al día 28 días, con 56 días de seguimiento | Infección crónica por PA/HI | ↓ Carga bacteriana. Bajas tasas de broncoespasmo |
| Serisier (2013) | 42 | Randomizado, doble ciego controlado con placebo | Ciprofloxacino liposomal nebulizado una vez al día vs placebo en periodos de <i>on-off</i> durante 24 semanas | 100% PA sensible a ciprofloxacino | ↓ Carga bacteriana, ↑ periodo libre de exacerbación, ↓ nº exacerbaciones |
| Haworth (2014) | 230 | Randomizado, controlado con placebo | Colistina (1 millón IU) (n=73) o placebo (0,45% salino) (n=71) con I-neb 2 veces al día, 6 meses | 100% PA | En pacientes que cumplieron el tratamiento (medido con el I-neb) en el grupo de colistina aumentó significativamente el tiempo libre de exacerbaciones, se redujo la densidad bacteriana de PA y mejoró la calidad de vida |

PA: *Pseudomonas aeruginosa*; CV: calidad de vida; HRBI: hiperreactividad bronquial; HI: *Haemophilus influenzae*; SA: *Staphylococcus aureus*; MC: *Moraxella catarrhalis*; SN: *Streptococcus pneumoniae*; Ex/a: exacerbaciones/año; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; I-Neb: nebulizador de malla. Tomada y modificada de: 35. Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 535-45.

TABLA 5. Antibióticos comercializados en España para uso inhalado.

| Antibiótico | Nombre comercial | Dosis | Nebulizadores o sistema de inhalación |
|---|----------------------------|--|---|
| Colistina, solución para inhalación (COL) | Colistina GES® | 0,5-2 millones UI, 2 o 3 veces al día continuo | Compresor de alto flujo tipo CR60® + pipeta tipo Ventstream® o + Pari LC Plus® (Pari) o E flow® |
| | Promixin® | 0,5-1 millón UI, 2 o 3 veces al día continuo | I-neb AAD®: activado por la inspiración |
| Colistina, polvo seco para inhalación (COL-P) | Colobreathe® | 1,662,500 UI (125 mg of COL), 2 veces al día | Turbospin |
| Tobramicina, solución para inhalación (TNS) | TOBI® | 300 mg/5 ml, 2 veces al día, 28 días sí/28 días no | Compresor de alto flujo tipo CR60® + pipeta tipo Ventstream® o + Pari-LC Plus® |
| | Tobramicina Combino Pharm® | | |
| | Tobramicina Teva® | 300 mg/4 ml, 2 veces al día, 28 días sí/28 días no | E flow® |
| | Bramitob® | | |
| | Tobrineb® | | |
| Tobramicina, polvo para inhalación (TIP) | TOBI Podhaler® (T-326) | 112 mg, 2 veces al día | Podhaler (T-326) |
| Aztreonam lisina, solución para inhalación (AZLI) | Cayston® | 75 mg, 3 veces al día, 28 días sí/28 días no | Eflow® + dispositivo Altera® |

Tomada y modificada de: Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 535-45.

todo en pacientes con clínica de HRBI y, en el resto, su indicación deberá ser individualizada (1-3). Los macrólidos modulan la respuesta inflamatoria y reducen los niveles de expresión de RNAm y la secreción de TNF- α en las células epiteliales de la vía aérea y son capaces de modificar los factores de virulencia de los microorganismos, alterando la ultraestructura bacteriana y disminuyendo su capacidad de adherencia. El uso de azitromicina en pacientes con BQ disminuye las agudizaciones respiratorias, reduce la necesidad de antibioterapia oral frente a PA, reduce los marcadores sistémicos de inflamación y mejora la función pulmonar y la CV. Antes de utilizarla en monoterapia se debe descartar la presencia de micobacterias no tuberculosas en las secreciones respiratorias(1-3,30). Recientemente se ha comunicado que la atorvastatina puede mejorar la tos en pacientes con BQ(31).

Tratamiento de la hiperreactividad bronquial

Los broncodilatadores y los corticoides inhalados son útiles en las pacientes que presentan HRBI

asociada. Los broncodilatadores también mejoran la movilidad ciliar y facilitan el aclaramiento de secreciones; se recomiendan antes de la fisioterapia y de la aerosolterapia antibiótica(1-3).

Tratamiento nutricional

En los pacientes con BQ existe riesgo de desnutrición (fundamentalmente de masa magra) ya que los requerimientos energéticos son mayores (debido al aumento del trabajo respiratorio y a la inflamación crónica –con liberación de citocinas–) y por otro lado puede producirse restricción dietética por anorexia(32,33). La valoración nutricional debe formar parte del tratamiento de los pacientes con BQ y la medida del IMC (índice de masa corporal) debe incorporarse como uno de los parámetros a controlar de manera rutinaria, especialmente en aquellos con enfermedad evolucionada y en las agudizaciones. Es aconsejable añadir alguna medida para estimar la masa magra como la plicometría, la impedanciometría o la densitometría de rayos X de doble energía (DEXA)(1,24,32,33). Se recomienda añadir suplementos orales en personas con

IMC < 20 kg/m², o bien, > 20 kg/m² que estén perdiendo peso de forma aguda (especialmente en agudizaciones e ingresos). Se utilizarán fórmulas poliméricas e hipercalóricas, sobre todo si se requiere restricción de líquidos. En situaciones de alto estrés metabólico (niveles de albúmina < 3 g/dl) es recomendable que sean, además, hiperproteicas. El empleo de fórmulas altas en grasas no debe ser la norma. En caso de diabetes concomitante, las fórmulas con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados mejoran el control metabólico⁽¹⁾.

Rehabilitación respiratoria (RR) y ejercicio

En BQ, el ejercicio físico ha demostrado mejorar, a corto plazo, la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida así como reducir la fatiga, la disnea y las agudizaciones⁽³⁴⁾. La RR mejora a corto plazo la tolerancia al ejercicio y la CV y puede reducir las agudizaciones^(33,35,36). Los pacientes con BQ deben entrar en programas de RR (dirigidos por profesionales especializados) que incluyan educación, ejercicio, técnicas de fisioterapia respiratoria (FR) y entrenamiento muscular.

El objetivo de la FR es facilitar la eliminación de secreciones, optimizar el patrón de ventilación y mejorar la movilidad de la caja torácica, consiguiendo una mejoría de la disnea. Se recomienda en pacientes con hipersecreción bronquial (≥ 30 ml/día), de una a tres veces al día, después de los broncodilatadores y previa a los antibióticos inhalados. Incluye varias técnicas que pueden combinarse, sin que exista evidencia de cuál es la más efectiva. La elección dependerá de la edad del paciente y de su capacidad para realizarla. Se utilizarán técnicas autoadministradas para facilitar el cumplimiento^(1,35).

El entrenamiento muscular incluye entrenamiento aeróbico (EA) y entrenamiento de la musculatura inspiratoria (EMI). El EA implica a grandes masas musculares y debe realizarse como mínimo 3 veces en semana durante 20-30 minutos, de manera continua o en intervalos, y prolongarlo al menos durante 8 semanas o 20 sesiones, continuando después en domicilio. Se recomienda practicar ejercicio de moderado a intenso (caminar, correr, bicicleta...), durante 30 minutos al día, de tres a cuatro veces por semana o, en su defecto, una actividad física moderada diaria. Respecto a la intensidad, se recomienda realizarla a un 60-80% de la capacidad de esfuerzo máxima, eva-

luada previamente mediante una prueba de esfuerzo basal^(1,33-36). Para el EMI inspiratoria existen diferentes dispositivos que son fáciles de usar, pequeños y asequibles. Los más utilizados son los de umbral como el *Inspiratory Pressure Threshold Device*[®] y los de carga resistida como el *PFLEX Resistive Trainer*[®] o el *Power-Breath*^e^(33,34).

Mucolíticos

La N-acetilcisteína nebulizada no ha demostrado efectividad en BQ. La inhalación de dornasa alfa (DNasa) se ha demostrado claramente efectiva en FQ pero en las BQ debidas a otras etiologías puede ser ineficaz o incluso perjudicial, por lo que no se recomienda su empleo. En pacientes con BQ se ha demostrado que la solución salina hipertónica (SSH) puede reducir la viscosidad del esputo y las agudizaciones, y que mejora la CV y la función pulmonar. Un estudio que comparó salino al 6% frente al 0,9% encontró que ambos reducen las colonizaciones por microorganismos y las agudizaciones, mejoran la CV y la función pulmonar, pero sin diferencias significativas entre ellos. La SSH podría tener también efectos inmunomoduladores y se ha observado que puede reducir las concentraciones de interleuquina-8 en esputo y en lavado broncoalveolar⁽²⁷⁾.

Tratamiento de las complicaciones y trasplante pulmonar

Tanto los criterios para plantear un trasplante pulmonar como el tratamiento de las complicaciones que pueden presentar los pacientes con BQ (hemoptisis, insuficiencia respiratoria, amiloidosis...) son similares a lo establecido para otras patologías respiratorias⁽¹⁾.

Vacunas

Deben seguirse las recomendaciones establecidas para la prevención de infecciones del tracto respiratorio inferior, por lo que la vacuna antigripal y la antineumocócica deberán administrarse a todos los pacientes⁽¹⁾.

Tratamiento quirúrgico

Indicado en BQ localizadas que causen problemas de manejo clínico, siempre que se descarten las enfermedades subyacentes que favorecen su aparición; y en casos de hemoptisis grave con embolización inefectiva o zonas abscesificadas no curables con tratamiento antibiótico^(1,37).

CONCLUSIÓN

Las BQ son una patología crónica y progresiva por lo que es importante establecer las estrategias de diagnóstico y tratamiento más efectivas y aplicarlas precozmente, para mejorar la CV y el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 629-40.
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. On behalf of the British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guidelines Group. British Thoracic Society for non-CF bronchiectasis. Thorax. 2010; 65: i1-58.
- McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Streck ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188: 647-56.
- Kwak HJ, Moon J-Y, Choi YW, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, et al. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. Tohoku J Exp Med. 2010; 222: 237-42.
- Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the united states, 2000 to 2007. Chest. 2012; 142: 432-9.
- Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. Respir Med. 2010; 104: 981-5.
- Joish VN, Spilbury-Cantalupo M, Operschall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. Appl Health Econ Health Policy. 2013; 11: 299-304.
- Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective cohort analysis. Respir Med. 2014; 108: 287-96.
- Quirke AM, Perry E, Cartwright A, Kelly C, De Soyza A, Eggleton P, et al. Bronchiectasis Is a Model for Chronic Bacterial Infection Inducing Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 2335-42.
- Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. Chest. 2011; 140: 1130-7.
- Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 823-31.
- Goeminne PC, Scheers H, Decraene A, Seys S, Dupont LJ. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. Respir Res. 2012; 13: 21.
- Jung KJ, Lee KS, Kim SY, Kim TS, Pyeon YS, Lee JY. Low-dose, volumetric helical CT: image quality, radiation dose, and usefulness for evaluation of bronchiectasis. Invest Radiol. 2000; 35: 557-63.
- Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991; 179: 783-8.
- Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. Respir Med. 2013; 107: 1001-7.
- McShane PJ, Naureckas ET, Streck ME. Bronchiectasis in a diverse US population: effects of ethnicity on etiology and sputum culture. Chest. 2012; 142: 159-67.
- Moulton BC, Barker AF. Pathogenesis of bronchiectasis. Clin Chest Med. 2012; 33: 211-7.
- Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, García-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. Clin Nutr. 2013; 32: 112-7.
- Boyton RJ, Reynolds C J, Quigley KJ, Altmann DM. Immune mechanisms and the impact of the disrupted lung microbiome in chronic bacterial lung infection and bronchiectasis. Clin Exper Immunol. 2013; 171: 117-23.
- Goeminne PC, Vandooren J, Moelants E, Decraene A, Rabaey E, Pauwels A, et al. The sputum colour chart as a predictor of lung inflammation, proteolysis and damage in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A case-control analysis. Respirology. 2014; 19: 203-10.
- Cantón R, Máiz L, Escibano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio A, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 140-50.
- Máiz L, Vendrell M, Oliveira C, Girón R, Nieto R, Martínez-García MA. Prevalence and factors associated with isolation of Aspergillus and Candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Respiration. 2015; 89: 396-403.
- Oliveira C, Oliveira G, Espíldora F, Giron RM, Muñoz G, Quittner AL, et al. Validation of a Quality of Life Questionnaire for bronchiectasis: Psychometric analyses of the Spanish QOL-B-V3.0. Qual Life Res. 2014; 23: 1279-92.
- Oliveira C, Oliveira G, Espíldora F, Girón RM, Vendrell M, Dorado A, et al. Mediterranean diet is associated on symptoms of depression and anxiety in patients with bronchiectasis. Gen Hosp Psychiatry. 2014; 36: 277-83.
- Martínez-García M, De Gracia J, Vendrell M, Girón RM, Maiz L, De La Rosa D, Oliveira C. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: The FACED score. Eur Respir J. 2014; 43: 1357-67.
- Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The Bronchiectasis Severity Index. An International derivation and validation study. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189: 576-85.

27. Olveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 535-45.
28. Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4-Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Thorax. 2008; 63: 269-76.
29. McCullough AR, Tunney MM, Quittner AL, Elborn JE, Bradley JM, Hughes CM. Treatment adherence and health outcomes in patients with bronchiectasis. Pulmonary Medicine. 2014; 14: 107.
30. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. JAMA. 2013; 309: 1251-9.
31. Mandal P, Chalmers JD, Graham C, Harley C, Sidhu MK, Doherty C, et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2014; 2: 455-63.
32. Olveira G, Olveira C, Gaspar I, Porras N, Martín-Núñez G, Rubio E, et al. Fat free mass depletion and inflammation in patients with bronchiectasis. J Acad Nutr Diet. 2012; 112: 1999-2006.
33. Olveira G, Olveira C, Doña E, Palenque FJ, Porras N, Dorado A, et al. Oral supplement combined with pulmonary rehabilitation improves body composition, bone mineral density, muscle strength and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study). Clin Nutr. 2015. doi: 10.1016/j.clnu.2015.10.001. [En prensa].
34. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis—a randomised controlled trial. Respir Res. 2014; 15: 44.
35. Güell Rous MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G, Morante Vélez F, San Miguel M, Cejudo P, et al. Pulmonary rehabilitation. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 332-44.
36. Van Zeller M, Mota PC, Amorim A, Viana P, Martins P, Gaspar L, et al. Pulmonary rehabilitation in patients with bronchiectasis: pulmonary function, arterial blood gases, and the 6-minute walk test. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2012; 32: 278-83.
37. Balci AE, Balci TA, Ozyurtan MO. Current Surgical Therapy for Bronchiectasis: Surgical Results and Predictive Factors in 86 Patients. Ann Thorac Surg. 2014; 97: 211-7.

Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico

A. Salvatierra Velázquez, P. Moreno Casado, G. Carrasco Fuentes, H.D. Guamán Arcos

ACTUALIZACIÓN

Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de pulmón (CP) es el tumor más frecuente y el que mayor mortalidad ocasiona en el mundo desarrollado⁽¹⁾. La incidencia actual del CP en España es de 77,4 nuevos casos por 100.000 habitantes, con una tasa de solo el 8,1% en mujeres, debido, probablemente, a la relativamente tardía adopción por la mujer del hábito tabáquico. Sin embargo, se espera que en España, durante esta década, el CP en la mujer supere en incidencia y mortalidad al cáncer de mama. En el hombre, la incidencia y mortalidad por CP ha dejado de aumentar como resultado de la disminución del hábito tabáquico en las últimas décadas.

El humo del tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CP. Los fumadores tienen un riesgo aproximadamente 20 veces mayor que los no fumadores de padecer CP. De la misma forma, la exposición pasiva al humo del tabaco incrementa el riesgo de desarrollar un CP entre un 20 y un 30% respecto a la población no expuesta. El riesgo está relacionado con el número de cigarrillos, la duración del hábito, la edad de inicio, la profundidad de la inhalación del humo y la cantidad de alquitrán y nicotina de los cigarrillos. El humo del tabaco contiene multitud de agentes carcinogénicos o pro-carcinogénicos, que son responsables de las mutaciones de los genes que regulan el crecimiento celular.

Dejar de fumar produce una disminución gradual del riesgo de padecer CP. No obstante, incluso tras 40 años de abstinencia tabáquica, el riesgo aún es mayor que el de la población no fumadora⁽²⁾.

Otros factores que incrementan el riesgo de CP son la radioterapia, factores ambientales tales como el asbesto, radón, metales –arsénico, cromo y níquel–, radiaciones ionizantes (ya sean de transferencia energética lineal baja –rayos x y gamma–, o alta –radón y neutrones–) e hidrocarburos policíclicos aromáticos. El hecho de padecer EPOC, fibrosis pulmonar e infección por HIV también incrementa el riesgo de CP. Asimismo, existen factores genéticos insuficientemente conocidos que explicarían el riesgo familiar de CP. La dieta también contribuye; así, los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto el papel protector de ciertos antioxidantes, fitoestrógenos y ciertos vegetales⁽³⁾.

Patogénesis y anatomía patológica

Desde el punto de vista histológico, se suceden los siguientes cambios: proliferación de las células basales, desarrollo de atipias nucleares y nucléolos prominentes, estratificación, metaplasia escamosa, carcinoma *in situ* y carcinoma invasor.

La clasificación anatómo-patológica tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Existen dos grandes grupos de CP: carcinoma no microcítico y carcinoma de células pequeñas.

Dentro del grupo carcinoma no microcítico se encuentran el carcinoma de células escamosas, el ade-

nocarcinoma, el de células grandes –incluyendo el de células gigantes y el de células claras– y los mixtos, como el adenoescamoso. El carcinoma epidermoide tiende a invadir localmente antes de diseminarse sistémicamente; por el contrario, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes muestran tendencia a extenderse extratorácicamente de forma temprana.

El carcinoma epidermoide suele originarse en la vía aérea central, en zonas del epitelio crónicamente dañado, pasando por las fases de metaplasia, displasia y carcinoma; es el tipo celular con más tendencia a la cavitación; desde el punto de vista histológico están constituidos por células de tamaño grande y citoplasma abundante. En las formas bien diferenciadas hay queratinización del citoplasma y puentes intercelulares. Existen cuatro variantes: papilar, de células claras, de célula pequeña y basaloide. Desde el punto de vista inmunohistoquímico expresan citoqueratinas de alto peso molecular y antígeno carcinoembrionario (CEA). Su marcador más importante, si bien no muy específico, es la P63 y las citoqueratinas 5/6 (CK5/6). En algunos casos expresan el factor de transcripción tiroideo (TTF-1). Aún no se han descrito alteraciones moleculares relevantes (en menos de un 1%, gen del factor del crecimiento epidérmico –EGFR–).

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente en la actualidad. Generalmente se desarrollan periféricamente. Está constituido por células de tamaño grande, con núcleos vesiculosos y claros, con nudéolo, citoplasma voluminoso y vacuolas mucinosas. Presentan una gran heterogeneidad, incluso dentro de un mismo tumor. Se diferencian cinco patrones predominantes para el adenocarcinoma invasivo (lepídico, acinar, papilar, micropapilar y sólido) y cuatro variantes (adenocarcinoma invasivo mucinoso, coloide, fetal y entérico). Existen lesiones preinvasivas, como la hiperplasia adenomatosa atípica, el adenocarcinoma *in situ* –con sus variantes mucinoso y no mucinoso– y el adenocarcinoma mínimamente invasivo, generalmente no mucinoso. Casi el 85% expresan inmunohistoquímicamente TTF1, y en menor proporción citoqueratina (CK7) y napsina A. Presentan varias alteraciones moleculares con implicaciones terapéuticas y pronósticas. Las más importantes son las mutaciones del gen del factor de crecimiento epidérmico EGFR, presentes en, aproximadamente, el 13% de los casos y sobre todo en mujeres, y que predicen la sensibilidad al tratamiento con inhibidores de la tirosin-quinasa, siendo

más frecuentes en mujeres no fumadoras. En menos del 4% de los casos presentan una translocación del gen de la quinasa del linfoma anaplásico EML4-ALK, que tiene implicaciones terapéuticas. No obstante, las mutaciones más frecuentes (40%, aproximadamente) son las de KRAS, para las que aún no hay tratamiento específico y que se asocian a mal pronóstico. También se encuentran mutaciones de BRAF y HER2 (3 y 2%, respectivamente), para las que se están ensayando terapias específicas.

El carcinoma de células grandes representa un grupo de tumores indiferenciados al microscopio óptico y que muestran marcadores de diferenciación glandular o neuroendocrina al microscopio electrónico o con técnicas inmunohistoquímicas; suele asentar en la periferia, sin clara relación con el bronquio. Está formado por células de tamaño grande, sin la morfología ni las características inmunohistoquímicas del de células escamosas o del adenocarcinoma. De los varios subtipos, destaca el carcinoma neuroendocrino de célula grande, que muestra diferenciación morfológica neuroendocrina y expresión positiva de marcadores neuroendocrinos por inmunohistoquímica (cromogranina, sinaptofisina y CD 56) y que es distinto del carcinoma de células pequeñas. Presentan un mal pronóstico en general y solo ocasionalmente presentan mutaciones de EGFR.

El carcinoma de células pequeñas es el más agresivo, con una tasa de crecimiento rápida y una tendencia a metastatizar tempranamente en mediastino y en los tejidos extratorácicos. En el 85% de los casos se origina en la submucosa de la vía aérea central; histológicamente se caracteriza por una proliferación de células de bordes mal definidos, citoplasma escaso, cromatina nuclear de gránulos finos y nudéolos ausentes o discretos, con un alto índice mitótico y tendencia a la necrosis.

Clínica

El CP suele ser clínicamente silente durante la mayor parte de su curso. Sin embargo, en el momento del diagnóstico, el 90% de los pacientes están sintomáticos; en el resto, el diagnóstico de CP se sospecha por hallazgos radiológicos. Los síntomas y signos derivan del crecimiento tumoral local, de la obstrucción o invasión de las estructuras adyacentes, de la afectación de las estaciones ganglionares regionales, de la diseminación hematógena extratorácica y de los efectos

ocasionados por sustancias biológicas producidas por el tumor –síndromes paraneoplásicos.

Síntomas relacionados con el tumor primario

La tos de nueva presentación o el cambio en la naturaleza de la tos crónica es el síntoma más frecuente producido por el CP. La hemoptisis, ya sea franca o, más frecuentemente, en forma de expectoración hemoptoica recurrente, suele aparecer cuando se ulcera la mucosa bronquial. La disnea es también un síntoma frecuente, generalmente asociada a un incremento de la expectoración y de la tos, aunque puede también deberse a la presencia de atelectasia o de neumonitis obstructiva. La mitad de los pacientes manifiestan ciertas molestias torácicas intermitentes y mal definidas, pero cuando el tumor afecta a la pleura el dolor adquiere características pleuríticas.

Síntomas y signos asociados a la compresión o invasión de estructuras intratorácicas

La invasión pleural, además de dolor, puede producir disnea por derrame pleural. La afectación de la pared torácica suele provocar un dolor intenso y fijo, que puede incrementarse con la palpación. El tumor del vértice pulmonar, también llamado tumor de Pancoast, crece cercano al plexo braquial, infiltrando generalmente las raíces octava cervical y primera y segunda torácicas, ocasionando dolor de hombro irradiado a la zona cubital del antebrazo, cambio en la temperatura cutánea y atrofia muscular. La parálisis del nervio laríngeo recurrente, fundamentalmente izquierdo, bien por compresión, o por invasión del tumor o de adenopatías, causa disfonía, además de alteración de la tos y dificultad para la expectoración, con el subsecuente incremento del riesgo de aspiración. La parálisis del nervio frénico provoca elevación del hemidiafragma y aumento de la disnea. La afectación de la cadena simpática y del ganglio estrellado provoca el síndrome de Horner –enofthalmos, ptosis, miosis y pérdida de sudoración homolateral–. El tumor o las adenopatías pueden obstruir la vena cava superior, causando el denominado *síndrome cava superior* –hinchazón de cara y cuello, venas dilatadas en torso, hombros y miembros superiores, cefalea, vértigo, somnolencia y visión borrosa–. La semiología de taponamiento cardíaco puede revelar la afectación del pericardio y

corazón. La disfagia hará sospechar la compresión o invasión del esófago por el tumor o por adenopatías mediastínicas.

Síntomas y signos asociados a la afectación metastásica extratorácica

Aproximadamente un tercio de los pacientes manifiestan síntomas secundarios a metástasis en el momento del diagnóstico. Aunque el CP puede metastatizar en cualquier órgano o sistema, los lugares de asiento más frecuentes son el esqueleto óseo, las glándulas suprarrenales, el hígado y el cerebro.

El síntoma fundamental de las metástasis óseas es el dolor. Las metástasis hepáticas suelen ocasionar un cuadro constitucional, afectándose la función hepática sólo en fases muy avanzadas. Las metástasis suprarrenales suelen ser asintomáticas; excepcionalmente pueden ocasionar un cuadro de insuficiencia suprarrenal. Las metástasis cerebrales pueden producir cefaleas, vómitos, convulsiones, cambios de la personalidad y alteraciones neurológicas focales variadas.

Síndromes paraneoplásicos

Los síndromes paraneoplásicos, presentes en aproximadamente un 10% de los pacientes con CP, pueden representar la primera manifestación de la enfermedad o el primer signo de recurrencia tras el tratamiento. Forman un grupo heterogéneo de cuadros clínicos no relacionados con los efectos físicos del tumor primario o de las metástasis. Son normalmente secundarios a la producción de sustancias biológicamente activas por el propio tumor, o como respuesta orgánica al mismo. Los síndromes pueden ser sistémicos (cuadro constitucional, fiebre, etc.), endocrinos (hipercalcemia, síndrome por secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing, etc.), neurológicos (degeneración cerebelosa subaguda, mononeuritis múltiples, síndrome de Eaton-Lambert, encefalomiелitis, etc.), esqueléticos (osteoartritis hipertrófica, dedos “en palillos de tambor”), hematológicos (estados de hipercoagulabilidad, reacción leucemoide, etc.), renales (síndrome nefrótico, glomerulonefritis), cutáneos (*acantosis nigricans*, dermatomiositis, etc.) y metabólicos (acidosis láctica, hipouricemia, etc.). Es importante no confundir estos síndromes con enfermedad metastásica, ya que puede llevar a adoptar un tratamiento paliativo inadecuado. Generalmente,

los síndromes paraneoplásicos desaparecen con el tratamiento eficaz del CP.

Diagnóstico

El CP debe sospecharse en pacientes fumadores o exfumadores, con una exacerbación de la tos, o la aparición de expectoración hemoptoica. Suele diagnosticarse tras la aparición de una imagen radiológica compatible, en un paciente habitualmente sintomático. El método para obtener una confirmación citohistológica depende del tamaño y localización de la lesión pulmonar, de la sospecha de probables metástasis extratorácicas y de la actitud terapéutica prevista. El esquema diagnóstico debe perseguir el uso del procedimiento más rentable para el diagnóstico y estadificación, así como evitar pruebas molestas, potencialmente lesivas o innecesarias. En pacientes con sospecha de metástasis extratorácica, la obtención de una muestra citohistológica de la lesión secundaria –normalmente por punción-aspiración con aguja fina o aguja de corte– es el camino más corto para obtener el diagnóstico y la estadificación de la enfermedad. Desgraciadamente, no siempre es fácil su obtención (por ejemplo, en las lesiones cerebrales), debiéndose optar por biopsiar la lesión primaria por el método que se considere más apropiado. Si el tumor primario se acompaña de un derrame pleural, la vía más eficiente es su estudio; el estudio citológico del líquido pleural tiene mayor sensibilidad que la biopsia pleural ciega, al asentar inicialmente las metástasis de forma preferente en la pleura visceral; no obstante, la biopsia pleural por toroscopia es el método más rentable en el estudio del derrame pleural que acompaña a un posible CP, con una sensibilidad entre el 90 y el 100%. En los casos de sospecha de CP con afectación mediastínica por técnicas de imagen, sin evidencia de enfermedad metastásica extratorácica (PET-TC negativo), se debe realizar un estudio diagnóstico y de extensión intratorácica con procedimientos mínimamente invasivos y seguros, como la fibrobroncoscopia, con broncoaspirado, cepillado, biopsia bronquial, transbronquial, ultrasonografía endobronquial (EBUS), ultrasonografía endoscópica (EUS), o la punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Si los resultados no son concluyentes o no hay disponibilidad de EBUS o EUS, se aconseja la realización de una exploración quirúrgica del mediastino. Cuando la lesión se manifiesta como un nódulo pulmonar solitario periférico, sin datos que hagan sos-

pechar estadio avanzado de la enfermedad, en un paciente con alto riesgo epidemiológico y clínico para CP, un riesgo quirúrgico aceptable y una actitud positiva para la cirugía, la biopsia por excisión mediante toroscopia y la subsiguiente lobectomía (si se confirma el diagnóstico) es, sin duda, la conducta más eficiente.

Para las restantes presentaciones existe una gama de pruebas diagnósticas que oscilan desde las absolutamente incruentas –como la citología de esputo– a la exploración quirúrgica mediante toroscopia o toracotomía. La citología de esputo es especialmente útil en los pacientes con tumores centrales y que tienen expectoración hemoptoica, con una sensibilidad cercana al 70%. La fibrobroncoscopia y las técnicas cito-histológicas asociadas –broncoaspirado, cepillado, biopsia bronquial y biopsia transbronquial– ofrecen una alta rentabilidad diagnóstica, fundamentalmente cuando la lesión es central y visible endoscópicamente, con una sensibilidad cercana al 90%. En las lesiones periféricas, la rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia depende del tamaño del tumor, de la localización, de la existencia de afectación bronquial en la tomografía computarizada (TC), de si está guiada radiológicamente y del número de muestras biopsicas que se tomen, con una sensibilidad próxima al 70%. La punción-aspiración transtorácica en las lesiones periféricas alcanza una sensibilidad global del 90%. La rentabilidad es mayor cuando la punción está guiada por TC que por fluoroscopia. Sin embargo, dado el relativo alto porcentaje de falsos negativos, la punción-aspiración transtorácica no es útil para descartar un cáncer; por ello, ahondando en lo anteriormente expuesto, esta prueba no estaría justificada en el diagnóstico de una lesión sospechosa de CP, en un estadio aparentemente inicial, y en un paciente buen candidato para la cirugía.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es capaz de detectar una alta tasa metabólica tisular, por lo que puede tener cierta utilidad en la caracterización de una lesión pulmonar. La sensibilidad y especificidad en la caracterización de una lesión pulmonar como maligna es del 97 y 78%, respectivamente. Los resultados falsos negativos pueden deberse al tamaño de las lesiones –inferiores a 0,6-1 cm–, y a la relativamente baja tasa metabólica que exhiben los tumores carcinoides y determinadas formas de adenocarcinoma, como la hiperplasia adenomatosa atípica, el adenocarcinoma *in situ* y el adenocarcinoma mínimamente invasivo, variedades previamente englobadas bajo el nombre

de "carcinoma bronquioloalveolar". Los resultados falsos positivos resultan de la alta tasa metabólica que caracterizan ciertos procesos infecciosos o inflamatorios, como las infecciones pulmonares por bacterias, micobacterias y hongos, y los nódulos reumatoideos, entre otros. La PET modifica la indicación terapéutica hasta en un 24,4% de casos, evita cirugías incompletas en el 5,2% y modifica el abordaje terapéutico en un 40% de candidatos a tratamiento oncológico radical.

ESTADIFICACIÓN

Introducción

La estadificación del CP, entendida como la clasificación de la extensión anatómica de la enfermedad en grupos –según el pronóstico–, persigue varios fines. Además de la estimación pronóstica, la estadificación anatómica es esencial para planificar el tratamiento, evaluar los resultados e intercambiar información de forma fidedigna. La clasificación anatómica actual del CP⁽⁴⁾ utiliza los descriptores T –tumor–, N –nódulos adenopáticos– y M –metástasis–, es válida para cualquier estirpe de CP y está avalada por todas las sociedades científicas mundiales (Tabla 1). Esta clasificación, 7ª edición, está fundamentada en un estudio realizado por la *International Association for Study of Lung Cancer Committee (IASLC)* con datos obtenidos de 46 fuentes, procedentes de 19 países, alcanzando casi los 68.000 casos válidos. Respecto a la anterior clasificación (6ª edición), la nueva introdujo los siguientes cambios:

- Descriptor T: subclasificar el T₁ como T_{1a} (≤ 2 cm) y T_{1b} (> 2 cm), así como el T₂ en T_{2a} (> 3 cm y < 5 cm), T_{2b} (> 5 cm y < 7 cm) y T_{2c} (> 7 cm), reasignando el T_{2c} como T₃. Reclasificar el T₄ por nódulo adicional en el mismo lóbulo como T₃. Reclasificar el M₁ por nódulo adicional en el mismo pulmón, pero diferente lóbulo, como T₄.
- Descriptor N: no recomiendan cambios hasta obtener datos más detallados de futuras investigaciones.
- Descriptor M: reclasificar la diseminación pleural (derrame pleural o pericárdico maligno, o nódulos pleurales) de T₄ a M₁. Subclasificar M₁ en M_{1a} (afectación neoplásica pleural o nódulos contralaterales) y M_{1b} (metástasis a distancia).

La combinación de los descriptores T, N y M determinan el estadio de la enfermedad. La ausencia o presencia de adenopatías metastásicas separa el estadio

I de los estadios superiores, la afectación ganglionar mediastínica (N2), el estadio II del III, y la presencia de metástasis define el estadio IV.

- Estadio 0 – TisNOMO.
- Estadio IA – T1a-1bNOMO.
- Estadio IB – T2aNOMO.
- Estadio IIA – T1a-2aN1M0 o T2bNOMO.
- Estadio IIB – T2bN1M0 o T3NOMO.
- Estadio IIIA – T3N1M0 o T1a-3N2M0 o T4N0-1M0.
- Estadio IIIB – T4N2M0 o T1a-4N3M0.
- Estadio IV – Cualquier T cualquier N M1a-1b.

La mediana de supervivencia se correlaciona con el estadio clínico y el patológico⁽⁵⁾:

- cEstadio IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, y IV tienen una mediana de supervivencia de 60, 43, 34, 18, 14, 10 y 6 meses, respectivamente.
- pEstadio IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, y IV tienen una mediana de supervivencia de 119, 81, 49, 31, 22, 13 y 17 meses, respectivamente. Los pacientes en pEstadio IV presentan una supervivencia inesperadamente buena, probablemente porque la estimación se ha basado en un pequeño número de pacientes en un estado clínico lo suficientemente bueno como para indicarles la resección quirúrgica.

La IASLC ha reclutado datos de 94.708 pacientes nuevos, diagnosticados entre 1999 y 2010. Esta organización prevé una nueva edición de la clasificación TNM, la 8ª, para 2016⁽⁶⁾. En ella, recomendarán cambios en el descriptor T, que mejorarían el ajuste a la supervivencia; se pretende subclasificar T1 en T1a (≤ 1 cm), T1b (> 1 y ≤ 2 cm) y T1c (> 2 to ≤ 3 cm); subclasificar T2 en T2a (> 3 y ≤ 4 cm) y T2b (> 4 y ≤ 5 cm); reclasificar los tumores mayores de 5 y menores de 7 cm como T3; reclasificar los tumores mayores de 7 cm como T4; reagrupar como T2 la afectación del bronquio principal, independientemente de la distancia a la carina; reagrupar la atelectasia/neumonitis total o parcial como T2; reclasificar la invasión diafragmática como T4, y quitar la invasión de la pleura mediastínica del descriptor T⁽⁷⁾.

Metodología de estadificación

El proceso de estadificación comprende la evaluación del tumor en sí –localización, tamaño y eventual invasión de estructuras adyacentes–, de las estaciones linfáticas regionales y de los órganos y tejidos extra-

TABLA 1. 7ª edición de la Clasificación TNM del Cáncer de Pulmón (IASLC).

| Descriptor T (tumor primario) | |
|---|---|
| TX: | No se puede valorar el tumor primario, o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o especímenes bronquiales, pero no visible en las técnicas de imagen o broncoscopia |
| T0: | Sin evidencia de tumor primario |
| Tis: | Carcinoma <i>in situ</i> |
| T1§: | Extensión superficial del tumor, de cualquier tamaño, pero confinado a la pared de la tráquea o bronquios principales |
| T1: | Tumor de ≤ 3 cm de diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar: T1a: ≤ 2 cm T1b: > 2 y ≤ 3 cm |
| T2: | Tumor ≥ 3 y ≤ 7 cm, o con cualquiera de los siguientes datos: <ul style="list-style-type: none"> • Afecta el bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal • Invade la pleura visceral • Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no afecta a un pulmón entero T2a: > 3 y ≤ 5 cm T2b: > 5 cm y ≤ 7 cm |
| T3: | Tumor > 7 cm, o con cualquiera de los siguientes datos: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor de cualquier tamaño, que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluye tumores del vértice pulmonar), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal • Tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin afectación de la misma • Atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero • Nódulo tumoral separado en el mismo lóbulo |
| T4: | Tumor de cualquier tamaño, que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o nódulo neoplásico en un lóbulo diferente del mismo pulmón |
| Descriptor N (ganglios linfáticos regionales) | |
| NX: | No se pueden valorar los ganglios regionales |
| N0: | Sin metástasis ganglionares regionales |
| N1: | Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa |
| N2: | Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales |
| N3: | Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ipsi- o contralaterales) |
| Descriptor M (metástasis a distancia) | |
| MX: | No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia |
| M0: | Sin evidencia de metástasis a distancia |
| M1a: | Nódulo/s tumoral/es en el pulmón contralateral; o afectación pleural por nódulos o derrame pleural neoplásicos |
| M1b: | Metástasis a distancia |

torácicos. La metodología con la que llevar a cabo la estadificación es, sin embargo, objeto de continua controversia. Además, debido al progreso en los conocimientos, al desarrollo de nuevas herramientas pronósticas y al perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas, la metodología de estadificación está en permanente evolución.

En la estadificación hay que considerar el momento clínico en el que se efectúa. La estadificación llevada a cabo antes del tratamiento es la estadificación clínica –cTNM– y puede incluir métodos quirúrgicos, como la exploración quirúrgica del mediastino o la toracoscopia. Esta estadificación es crucial para seleccionar el tratamiento. Cuando a la clasificación clínica

se le añaden los hallazgos quirúrgicos y el estudio anatomopatológico de las piezas reseçadas, pasa a ser estadificación patológica –pTNM–, cuyo máximo interés es la estimación pronóstica.

Es de esperar que, en un futuro próximo, la estadificación anatómica se enriquezca con el análisis de factores biológico-moleculares que, indudablemente, mejorarán la toma de decisiones terapéuticas, así como su valor pronóstico.

1. Estadificación intratorácica

A. Estadificación no invasiva

La **historia y exploración clínica** pueden orientar acerca de la afectación de las estructuras intratorácicas. Los tumores de localización central suelen ocasionar un dolor vago, mal definido, frecuentemente referido a la región retroesternal. El dolor de características pleuríticas o parietal, los síntomas neurológicos característicos de la afectación del plexo braquial y de la cadena simpática, la disfonía por parálisis recurrential, la presencia de un síndrome de vena cava superior, la disfagia y la semiología de taponamiento cardiaco harán sospechar la invasión o la compresión de estas estructuras directamente por el tumor, o por afectación ganglionar. La existencia de adenopatías supraclaviculares, cervicales o axilares sugerirá su afectación.

La **Rx P-A y lateral de tórax** es la técnica de imagen con la que normalmente se detecta el CP. Aunque puede ocasionalmente ser la única técnica de imagen necesaria para la estadificación del CP (por ejemplo, ante el hallazgo de metástasis óseas, masas adenopáticas masivas contralaterales o derrame pleural), es la TC de tórax la técnica inicial de elección universalmente aceptada para este cometido⁽⁸⁾.

La **TC de tórax** es útil en la evaluación del factor T. La TC permitirá medir con cierta precisión el tamaño del tumor, complementar los hallazgos broncoscópicos de estadificación respecto a la vía aérea, así como la presencia y magnitud de atelectasias y de derrame pleural. La invasión de la pleura visceral –T₂– es un factor de mal pronóstico, difícil de evaluar con la TC; no obstante, la TC helicoidal con reconstrucción tridimensional puede ser útil a este respecto. Si bien el Sistema Internacional de Estadificación no hace referencia concreta a la transgresión cisural, su reconocimiento por pruebas de imagen constituye una valiosa información en la planificación del tratamiento quirúrgico. Este hecho es especialmente interesante

en pacientes con escasa reserva funcional respiratoria y cuando se planifica una resección transtoracoscópica. La rentabilidad de la TC convencional en la evaluación de la afectación de la pared torácica –T₃– es relativamente baja; sin embargo, la TC helicoidal con cortes finos y reconstrucción en planos diferentes del axial y tridimensionales incrementa esta rentabilidad. A pesar de ello, solo los signos de destrucción de arcos costales o cuerpos vertebrales adyacentes al tumor, junto a la existencia de una masa que afecte a los tejidos blandos parietales son signos inequívocos de afectación parietal. Los criterios más utilizados para sospechar afectación de la pared torácica son: a) engrosamiento pleural adyacente al tumor; b) contacto entre tumor y pared de más de 3 cm; c) ángulo obtuso entre el tumor y la superficie pleural; d) invasión o aumento de densidad de la grasa extrapleural adyacente; e) asimetría de los tejidos blandos contiguos; y f) masa insinuada en la pared torácica. La TC es capaz de poner de manifiesto la invasión franca de las estructuras mediastínicas –T₄–. Así, es relativamente fácil determinar su invasión si el tumor engloba y estrecha la tráquea, el tronco de la arteria pulmonar o sus ramas intrapericárdicas, la cava, la aorta o el esófago. También es concluyente de infiltración la existencia de digitaciones irregulares que parten del tumor y que reemplazan el tejido graso mediastínico. No obstante, cuando no hay signos claros de infiltración, su rentabilidad es baja (sensibilidad inferior al 60%), sin que la TC helicoidal la haya mejorado significativamente. Por tanto, la sospecha de infiltración parietal o mediastínica, basada exclusivamente en los hallazgos de la TC, no constituye un criterio de contraindicación para la exploración quirúrgica. La TC puede poner de manifiesto la presencia de nódulos tumorales independientes en el mismo lóbulo –T₃–, así como focos tumorales discontinuos en pleura visceral o parietal –T₄–. La afectación linfática mediastínica en el CP, presente en el 30-44% de los pacientes en el momento del diagnóstico, es, junto a la presencia de metástasis a distancia, un factor pronóstico ominoso. Desde el punto de vista quirúrgico supone la irresecabilidad o la necesidad de quimioterapia de inducción. Aunque la TC es una buena herramienta para la detección de adenopatías mediastínicas, no permite diferenciar entre benignidad y malignidad. Teniendo en cuenta una serie de criterios, de entre los que destaca el tamaño de las adenopatías –generalmente un diámetro en el eje corto ≥ 1 cm–, la

sensibilidad y especificidad de la TC en la estadificación mediastínica, con una mediana de la prevalencia de metástasis mediastínica del 28%, es del 51 y 86%, respectivamente⁽⁹⁾. Tal vez, el hallazgo más relevante es que, según estos datos, aproximadamente el 40% de los pacientes considerados por criterios de TC como N₂ son realmente N₀ y el 20% de los considerados por TC como N₀ son realmente N₂. Dada esta baja rentabilidad, la estadificación del factor N no puede descansar solo en los hallazgos de la TC, por lo que a ningún paciente se le debe negar la posibilidad de cirugía por el simple hallazgo de adenopatías mediastínicas en la TC. La TC puede servir además como guía para elegir el método más apropiado para obtener muestras citohistológicas ganglionares.

La **resonancia magnética**, a pesar de sus ventajas teóricas sobre la TC –ausencia de radiaciones ionizantes, mayor resolución de contraste y buena definición de las estructuras vasculares sin necesidad de utilizar contraste–, es una técnica de imagen secundaria en la estadificación del CP y solo ofrece ventajas en el estudio del tumor de vértice pulmonar y, tal vez, en la demostración de invasión vertebral, vascular y de los tejidos blandos.

La **PET-TC** tiene hoy día un papel fundamental en la estadificación del CP. La estadificación del mediastino por PET-TC es mejor que la que se obtiene por TC, alcanzando una sensibilidad del 79-85% y una especificidad del 89-92%. El incremento de tamaño de la adenopatía aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad. En las adenopatías mayores de 1,5 cm la sensibilidad se aproxima al 100% y la especificidad al 78%. Las adenopatías menores de 1 cm presentan una sensibilidad del 82% y una especificidad del 93%. La PET-TC aporta en la valoración del mediastino, globalmente, un VPN del 90-95%, un VPP inferior al 70%, y una exactitud diagnóstica del 78-93%. Con toda probabilidad, el 5% de falsos negativos se corresponden a micrometástasis, que parecen no empeorar el pronóstico tras la resección quirúrgica completa. Por tanto, se aconseja biopsiar las adenopatías de cualquier tamaño que capten en la PET-TC y las mayores de 1,5 cm aunque no capten^(10,11).

La PET también puede ser útil en la evaluación de un nódulo pulmonar o de un derrame pleural acompañantes, teniendo en este último una sensibilidad del 100%, especificidad del 71%, VPP del 63% y VPN del 100%⁽¹²⁾.

B. Estadificación invasiva

El método invasivo para la estadificación del factor T suele ser la toracoscopia, aunque la mediastinoscopia también puede ser útil en determinados casos. Sin embargo, el papel principal de la estadificación intratorácica invasiva es la evaluación de la afectación ganglionar mediastínica. El método de biopsia de las adenopatías mediastínicas puede ser mediante biopsia transbronquial, punción-aspiración con aguja fina –transtorácica, EBUS y/o EUS– o por biopsia quirúrgica –mediastinoscopia, mediastinotomía y toracoscopia–. La biopsia transbronquial convencional o ciega presenta una rentabilidad diagnóstica similar a la de la punción guiada por ultrasonografía en la región subcarinal, siendo inferior en el resto de las regiones ganglionares (58% respecto a 84%)⁽¹³⁾. La **punción-aspiración transtorácica**, utilizada generalmente en pacientes con afectación mediastínica voluminosa, tiene una sensibilidad cercana al 90%⁽¹⁴⁾. La **punción-aspiración ecográfica-endoscópica** a través del esófago (EUS) es particularmente útil en las adenopatías del ligamento pulmonar, ventana aorto-pulmonar y subcarinales. La **punción-aspiración ecográfica realizada endobronquialmente** (EBUS) en manos expertas logra una sensibilidad del 92%, especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 93%⁽¹⁵⁾. Las técnicas quirúrgicas de estadificación del mediastino han quedado, hoy día, relegadas a un segundo plano, indicándose cuando las técnicas endoscópicas no son concluyentes. La **mediastinoscopia cervical** permite biopsiar las adenopatías paratraqueales derechas e izquierdas, altas y bajas, así como las subcarinales anteriores; la sensibilidad global es del 86%, con una especificidad del 100% y un VPN del 94,5% para la mediastinoscopia estándar⁽¹⁶⁾ y del 90% para la videomediastinoscopia⁽¹⁷⁾. El acceso quirúrgico a las adenopatías de la ventana aorto-pulmonar y prevasculares requiere la **mediastinoscopia cervical extendida**⁽¹⁰⁾ o la **mediastinotomía paraesternal**, con sensibilidades globales cercanas al 50 y 70%, respectivamente. La **toracoscopia** también puede ser útil en la estadificación mediastínica del CP. En general, solo se explora un lado del mediastino; el acceso al lado derecho es fácil, pero no lo es tanto en las adenopatías paratraqueales del lado izquierdo. La sensibilidad es muy variable –entre el 37 y el 100%– sin que esta amplia variación quede clara.

2. Estadificación extratorácica

La metodología para el establecimiento de la estadificación extratorácica del CP varía ampliamente en la práctica clínica. No obstante, la mayoría de los autores están de acuerdo en los siguientes puntos:

- En los pacientes con CP la TC de tórax debe ampliarse al abdomen superior, generalmente con contraste, para evaluar la eventual afectación de las glándulas suprarrenales y el hígado.
- Los pacientes con síntomas, signos, o alteraciones analíticas sospechosas de metástasis deben ser estudiados con las pruebas de imagen que aporten la mayor exactitud diagnóstica en el órgano o sistema en el que se sospeche la afectación.
- La mayoría de los autores preconizan la realización de una PET-TC en todos los pacientes con CP en estadio c1B o superior, con el fin de detectar metástasis ocultas y evitar toracotomías innecesarias⁽¹⁸⁾. No está tan clara la indicación rutinaria de PET-TC en pacientes con CP en estadio c1A, dado que el riesgo de metástasis es muy bajo.
- Si la PET-TC no está disponible y existen síntomas, signos o alteraciones analíticas sospechosas de metástasis óseas, deberá realizarse una gammagrafía ósea.
- Los pacientes con CP en estadio c1II o IV deben ser estudiados con RM cerebral –con gadolinio– o TC (si la RM no está disponible). La justificación es la elevada proporción de metástasis cerebrales en estos estadios y la necesidad de un diagnóstico temprano para poder tratarlas con éxito.
- En los pacientes con CP en estadios c1 o II asintomáticos no existe consenso en la necesidad de realizar RM o TC cerebral, sobre todo si se trata de carcinomas escamosos.
- Como norma general, está indicada la confirmación citohistológica de las metástasis sospechadas con las pruebas de imagen, con excepción de las cerebrales y de cuando exista suficiente evidencia de la existencia de metástasis múltiples por las pruebas de imagen.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Introducción e indicaciones

Existen numerosas guías y algoritmos para el tratamiento del CP. No obstante, la decisión final debe individualizarse, a tenor, no solo de la estadificación,

sino de la comorbilidad que presente el paciente y, por tanto, del riesgo y del beneficio esperado, la experiencia del equipo que le va a tratar y, sobre todo, de los valores y preferencias del paciente. En la actualidad, la decisión terapéutica debe tomarse colaborativamente, de forma que en ella deben participar todos los agentes que van a intervenir en la atención del paciente: neumólogos, cirujanos torácicos, oncólogos médicos y radioterapeutas, y radiólogos.

La cirugía ofrece la mejor posibilidad de curación para pacientes operables con carcinoma broncogénico no microcítico en estadios I y II. La supervivencia a cinco años tras cirugía radical es del 54-80%, 38-65% y 30-50% en pacientes con estadio c1a, 1b y 1II, respectivamente^(19,20). El tratamiento quirúrgico exclusivo no es una opción terapéutica válida en pacientes con CP en estadio c1IIIA por N2. No obstante, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, puede ser útil en pacientes bien seleccionados. Parece claro que el beneficio de la cirugía solo se produce tras resecciones completas del tumor y de su componente mediastínico. Desde el punto de vista quirúrgico y práctico, la afectación mediastínica puede clasificarse como: a) oculta –encontrada en la toracotomía, a pesar de un estudio estadificador preoperatorio completo; b) discreta o potencialmente resecable –estación única, adenopatías únicas o individualizables menores de 3 cm y separadas del tumor; y c) extensa o irreseccable –masas adenopáticas voluminosas, adenopatías que no pueden individualizarse, sin solución de continuidad con el tumor o que engloban los vasos mediastínicos o la vía aérea–. En pacientes con enfermedad oculta, la resección del tumor y de las adenopatías ofrece mejor supervivencia que cuando la afectación mediastínica se detecta antes de la resección, si la resección pulmonar y mediastínica pueden ser completas^(21,22). Además, el pronóstico en este grupo de pacientes está influenciado por el número de adenopatías afectas y por el porcentaje de afectas entre las reseccadas⁽²³⁾. En pacientes con afectación mediastínica extensa, ni la terapia adyuvante incrementa la resecabilidad, ni la resección, como tratamiento inicial, se asocia a beneficio en la supervivencia⁽²⁴⁾. En pacientes con afectación mediastínica discreta, la cirugía, como primer brazo de tratamiento, no ha demostrado superioridad en supervivencia frente a otros tratamientos en los ensayos clínicos controlados. Sin embargo, tras terapia de inducción, ofrece beneficio en cuanto a supervivencia a largo

plazo respecto a otras alternativas terapéuticas^(25,26). La ganancia en supervivencia con la cirugía precedida por terapia de inducción es mayor cuando se evita la neumonectomía⁽²⁷⁾, sobre todo derecha⁽²⁸⁾, por la alta mortalidad postoperatoria que ocasiona. La supervivencia es también significativamente mayor cuando la inducción erradica la afectación mediastínica⁽²⁷⁾.

En pacientes en estadio cIIIA por T3N1 o T4N0-1, la cirugía, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, ha demostrado buenos resultados en supervivencia. La cirugía en estadio cT3N1 por afectación de pared torácica ofrece una supervivencia de aproximadamente el 20% a 5 años, siempre que la cirugía sea completa. En pacientes con afectación exclusiva de pleura parietal, no existen estudios controlados para determinar si la resección en bloque de la pared es superior a la pleurectomía. No obstante, la mayoría de las series muestran mejores resultados con la resección parietal completa en bloque⁽³²⁾. En pacientes con tumores del vértice pulmonar, la cirugía –parieto-lobectomía en bloque–, precedida de quimio-radioterapia, ofrece la mejor supervivencia, con cifras próximas al 55% a 5 años^(29,30).

Determinados casos cuidadosamente seleccionados de tumores cT4N0-1 pueden beneficiarse de la resección quirúrgica, dentro de un esquema multidisciplinario. El CP con invasión de estructuras adyacentes (T4) se consideraba en las ediciones anteriores de la Clasificación TNM como estadio cIIIB y, por tanto, irsecable. Con la mejora en el diagnóstico por imagen, en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados perioperatorios, en centros con experiencia, determinados pacientes cuidadosamente seleccionados que presentan afectación de carina⁽³³⁾, vena cava superior, aurícula izquierda, arteria pulmonar intrapericárdica, aorta, esófago y cuerpos vertebrales⁽³⁴⁻³⁶⁾ pueden beneficiarse de la cirugía, en el contexto de un tratamiento multidisciplinar, con supervivencias de hasta el 50% a 5 años⁽³⁵⁾. Esto ha hecho que en la 7ª edición de la Clasificación TNM estos casos se reclasifiquen como estadio cIIIA. Los mejores resultados se obtienen en pacientes N0-1 y el tratamiento de inducción puede incrementar la supervivencia⁽³⁷⁾. Los pacientes con T4 por nódulos tumorales ipsilaterales en diferentes lóbulos tratados con cirugía presentan mejor supervivencia que los tratados sin resección, con cifras cercanas al 15% a 5 años⁽³⁰⁾.

La cirugía, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, puede ofrecer buenos resultados, con

supervivencias del 15% a 25% a 5 años, en pacientes bien seleccionados con M1 cerebral y suprarrenal, si ambos componentes –el pulmonar y el metastásico– son completamente erradicados. La afectación mediastínica y los tumores locorregionalmente avanzados suponen un mal pronóstico en los pacientes con metástasis cerebrales⁽³¹⁾. Asimismo, la afectación mediastínica descubierta post-resección es un factor ominoso en pacientes con metástasis suprarrenales⁽³⁸⁾.

Técnica quirúrgica

El fin del tratamiento quirúrgico es la resección completa de la tumoración y de todo el drenaje linfático intrapulmonar y mediastínico. Una resección incompleta, además de no mejorar la supervivencia, expone a complicaciones, empeora la calidad de vida y retrasa el tratamiento quimio o radioterápico. Si no está establecido el diagnóstico preoperatoriamente, y es factible realizarlo sin violar los principios oncológicos, se aconseja la toma de biopsia y su análisis intraoperatorio. Si no es factible y la resección es una lobectomía, puede realizarse sin confirmación histológica; si se trata de una bilobectomía o neumonectomía, debe realizarse biopsia, generalmente mediante aguja de corte.

Con respecto a la **vía de abordaje**, existen datos consistentes, derivados de estudios controlados, de cohortes, casos-controles, meta-análisis, revisiones sistemáticas y series de casos amplias, que avalan que la cirugía toracoscópica en el tratamiento del CP disminuye la mortalidad, la morbilidad y la estancia hospitalaria, sin comprometer el intervalo libre de enfermedad ni la supervivencia⁽³⁹⁻⁴⁵⁾.

La **resección pulmonar sublobar** consiste en la exéresis de uno o más segmentos anatómicos (segmentectomía) o de una resección no anatómica, transegmentaria o en cuña. La justificación para la realización de resecciones sublobares obedece, generalmente, a dos razones: pacientes en los que se presupon que no toleran una lobectomía, o tumores que por sus características no precisarían una lobectomía. La eficacia de las resecciones sublobares no está definitivamente determinada. La interpretación de los resultados de estudios no controlados sobre este tema se ve dificultada por los factores confundentes que intervienen: frecuente agrupación de segmentectomías con resecciones en cuña, de tumores con distinto pronóstico, comorbilidades que determinan elección sesgada del procedimiento, etc. El primer estudio con-

trolado mostró que en el estadio 1A, la recidiva local era tres veces más frecuente y la mortalidad un 30% mayor en la resección sublobar que en la lobectomía, sobre todo en tumores no escamosos⁽⁴⁶⁾. Sin embargo, varios estudios prospectivos no encuentran diferencias respecto a supervivencia y recurrencia local entre estas dos técnicas en tumores NO de hasta 2 cm de diámetro^(47,48). La segmentectomía anatómica se ofrece, cada vez más frecuentemente, como alternativa a la lobectomía en el CP en estadio I. Los resultados obtenidos con segmentectomías anatómicas en instituciones únicas no difieren de los de series históricas y actuales tras lobectomía, si bien un reciente meta-análisis sugiere que la equivalencia solo es válida en lesiones de hasta 2 cm de diámetro⁽⁴⁹⁾. Existen en la actualidad varios ensayos clínicos que pretenden dar respuesta a esta disyuntiva⁽⁵⁰⁾.

La **lobectomía** es la técnica de elección para la resección de CBNCP en estadios tempranos, al permitir una resección oncológica del tumor y de su componente linfático. A la espera de los ensayos clínicos en curso que comparan los resultados en supervivencia de la lobectomía con las resecciones sublobares, y los comentarios del párrafo anterior, la lobectomía sigue siendo la indicación estándar en pacientes que puedan tolerarla funcionalmente y cuyo tumor pueda ser resecado completamente con esta técnica⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾.

La **neumonectomía** está indicada en tumores centrales o que se extienden a través de las cisuras y que no pueden ser resecados mediante otras técnicas menos cruentas⁽⁵⁵⁾. La neumonectomía se asocia a cambios anatómicos torácicos importantes, disminución significativa de la función pulmonar y a numerosas complicaciones potenciales que afectan al sistema respiratorio y cardiovascular, así como al espacio pleural. La mortalidad operatoria actual se aproxima al 8 %⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾. La neumonectomía derecha se asocia a una mortalidad más alta que la izquierda –10 a 12% frente a 1 al 3,5%, respectivamente–⁽⁶¹⁾. Mientras que algunos autores encuentran que la edad es un factor de riesgo independiente para la mortalidad⁽⁶²⁾, otros no lo encuentran⁽⁶³⁾. La supervivencia a 10 años tras neumonectomía por CP oscila entre el 67 y el 85%⁽⁶⁴⁾. La resección mediante técnicas bronco-angioplásticas, cuando es factible, frente a la neumonectomía ofrece resultados oncológicos similares, con una mayor preservación de la función pulmonar y con menos complicaciones y mortalidad^(65,66).

Si bien no existe ningún estudio controlado que compare la neumonectomía con las **resecciones lobares bronco-angioplásticas** que la evitan, existe suficiente evidencia científica proveniente de meta-análisis y de estudios de cohortes amplios para confirmar que las resecciones bronco-angioplásticas mejoran la supervivencia, reducen la pérdida de función pulmonar, reducen la mortalidad operatoria y, en la mayoría de los casos, no incrementan la tasa de recurrencia local⁽⁶⁷⁾. Existen pocos datos que comparen estas técnicas en pacientes tratados con quimioterapia de inducción; no obstante, en centros con experiencia, no parece que se incremente significativamente la morbi-mortalidad⁽⁶⁸⁾.

La extensión óptima de la **resección ganglionar en la cirugía del CP** está aún por determinar. Las definiciones sobre los métodos de evaluación ganglionar durante la cirugía pueden consultarse en la Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón⁽⁶⁹⁾. Un meta-análisis sobre este tema concluyó que la disección ganglionar sistemática frente al muestreo ganglionar se asociaba a una mejora pequeña-moderada de la supervivencia⁽⁷⁰⁾. Sin embargo, esta mejoría puede deberse simplemente a una estadificación más precisa⁽⁷¹⁾. El ensayo clínico del *American College of Surgery Oncology Group (ACOSOG Z0030)* diseñado para determinar el efecto de la linfadenectomía sobre la supervivencia, en pacientes operados por CP NO-1, no demostró diferencias de morbimortalidad, supervivencia ni de recurrencia loco-regional entre la disección ganglionar sistemática y el muestreo ganglionar⁽⁷²⁾. No obstante, en estadio II, la disección ganglionar sistemática ha demostrado un mayor intervalo libre de enfermedad y un mejor control local del tumor que el muestreo ganglionar⁽³⁰⁾. Tanto la *European Society of Thoracic Surgeons*⁽⁷³⁾ como la *British Thoracic Society*⁽⁷⁴⁾ proponen la disección ganglionar sistemática para asegurar la resección completa y obtener una estadificación más precisa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61: 69.
2. Hrubec Z, McLaughlin JK. Former cigarette smoking and mortality among US veterans: a 26-year follow-up, 1954–1980. En: Burns D, Garfinkel L, Samet JM, eds. *Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control*. Bethesda, MD: US Government Printing Office; 1997. p. 501-30.

3. Dosil-Díaz O, Ruano-Ravina A, Gestal-Otero JJ, Barros-Dios JM. Consumption of fruit and vegetables and risk of lung cancer: a case-control study in Galicia, Spain. *Nutrition*. 2008; 24: 407-13.
4. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 706.
5. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 694.
6. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al.; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: the new database to inform the 8th edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014; 9: 1618-24.
7. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 990-1003.
8. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al.; American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132: 1785-2015.
9. Toloza E, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003; (Suppl): 1375-465.
10. Silvestri GA, González AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143 (Suppl): e211S-e250S.
11. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45: 787-98.
12. Pinilla I, Gómez León N. The usefulness of PET/CT in lung cancer. *Radiología*. 2009; 51: 248-60.
13. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest*. 2004; 125: 322-5.
14. Dettlerbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA; American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132(Suppl): 202s-20s.
15. Herth FJF, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*. 2006; 61: 795-8.
16. Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC, Toloza EM, Harpole DH, Jr., et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 1185-9.
17. Venissac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 208-12.
18. Margery J, Milleron B, Vaylet F, et al. Impact of positron emission tomography on clinical management of potentially resectable non-small-cell lung cancer: a French prospective multicenter study. *Rev Pneumol Clin*. 2010; 66: 313.
19. Tanoue LT, Dettlerbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9: 413-23.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of lung cancer. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 137). [February 2014]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
21. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 351-60.
22. Dettlerbeck F. What to do with "Surprise" N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008; 3: 289-302.
23. Ito M, Yamashita Y, Tsutani Y, et al. Classifications of N2 non-small-cell lung cancer based on the number and rate of metastatic mediastinal lymph nodes. *Clin Lung Cancer*. 2013; 14: 651-7.
24. Burdett SS, Stewart LA, Ryzdzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD006157.
25. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer: outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2005; 23(Suppl): 7014.
26. Song WA, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 510-6.
27. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-smallcell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 1880-92.
28. Fernández FG, Force SD, Pickens A, et al. Impact of laterality on early and late survival after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92: 244-9.
29. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of

- Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*. 2007; 25: 313-8.
30. Kozower BD, Lamer JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special Treatment Issues in Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2013; 143(Suppl): e369S-e399S.
 31. Kanou T, Okami J, Tokunaga T, Fujiwara A, Ishida D, Kuno H, Higashiyama M. Prognosis associated with surgery for non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis. *Surg Today*. 2014; 44: 1321-7.
 32. Albertucci M, DeMeester TR, Rothberg M, Hagen JA, Santoscoy R, Smyrk C. Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 103: 8-12.
 33. Regnard JF, Perrotin C, Giovannetti R, et al. Resection for tumors with carinal involvement: technical aspects, results, and prognostic factors. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80: 1841-6.
 34. Burt ME, Pomerantz AH, Bains MS, et al. Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. *Surg Clin North Am*. 1987; 67: 987-1000.
 35. Yildizeli B, Darteville PG, Fadel E, et al. Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 1065-75.
 36. Yang H, Hou X, Lin P, et al. Survival and risk factors of surgically treated mediastinal invasion T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88: 372-9.
 37. Reardon ES, Schrupp DS. Extended Resections of Non-small Cell Lung Cancers Invading the Aorta, Pulmonary Artery, Left Atrium, or Esophagus: Can They Be Justified? *Thorac Surg Clin*. 2014; 24: 457-464.
 38. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92: 1788-92.
 39. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 976-81.
 40. Port JL, Mirza FM, Lee PC, Paul S, Stiles BM, Altorki NK. Lobectomy in octogenarians with non-small cell lung cancer: ramifications of increasing life expectancy and the benefits of minimally invasive surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92: 1951-7.
 41. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 2553-62.
 42. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 2008-16.
 43. Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 366-78.
 44. Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, Mitchell JD, Onaitis M. Lymph node evaluation by open or video-assisted approaches in 11,500 anatomic lung cancer resections. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94: 347-53.
 45. Paul S, Isaacs AJ, Treasure T, et al. Long term survival with thoracoscopic versus open lobectomy: propensity matched comparative analysis using SEER-Medicare database. *BMJ*. 2014; 349: g5575.
 46. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60: 615-22.
 47. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, et al. Recurrence and Survival Outcomes After Anatomic Segmentectomy Versus Lobectomy for Clinical Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Propensity-Matched Analysis. *J Clin Oncol*. 2014; 32(23): 2449-55.
 48. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 408-15.
 49. Bao F, Ye P, Yang Y, Wang L, Zhang C, Lv X, Hu J. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 46: 1-7.
 50. Asamura H. Role of limited sublobar resection for early-stage lung cancer: steady progress. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 2403-4.
 51. Lederle FA. Lobectomy versus limited resection in T1 N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 1249-50.
 52. Tan Q, Huang J, Ding Z, Lin H, Lu S, Luo Q. Meta-analysis for curative effect of lobectomy and segmentectomy on non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7: 2599-604.
 53. Zhang Y, Sun Y, Wang R, Ye T, Zhang Y, Chen H. Meta-analysis of lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*. 2015; 111: 334-40.
 54. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Lobectomy, Sublobar Resection, and Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancers in the Elderly. *JAMA Surg*. 2014; 149: 1244-53.
 55. James TW, Faber LP. Indications for pneumonectomy. *Pneumonectomy for malignant disease. Chest Surg Clin N Am*. 1999; 9: 291-309.
 56. Rosen JE, Hancock JG, Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ. Predictors of mortality after surgical management of lung cancer in the national cancer database. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98: 1953-60.
 57. Thomas PA, Berbis J, Baste JM, Le Pimpec-Barthes F, Tronc F, Falcoz PE, et al.; EPITHOR group. Pneumonectomy for lung cancer: Contemporary national early mor-

- idity and mortality outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2015; 149: 73-83.
58. The Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Second National Thoracic Surgery Activity and Outcomes Report 2011. Disponible en: http://www.scts.org/_userfiles/resources/634558869917493937_Thoracic_2011_FINAL.pdf [Acceso 17 diciembre, 2014].
 59. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD, Chin C, Sheng S, Wisnivesky J, et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 927-34.
 60. Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 927-35.
 61. Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 1989; 48: 33-7.
 62. Leo F, Scanagatta P, Baglio P, et al. The risk of pneumonectomy over the age of 70. A case-control study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 780-2.
 63. Rodríguez M, Gómez Hernández MT, Novoa NM, Aranda JL, Jiménez MF, Varela G. Morbidity and Mortality in Octogenarians With Lung Cancer Undergoing Pneumonectomy. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 219-22.
 64. Kim DJ, Lee JG, Lee CY, et al. Long-term survival following pneumonectomy for non-small cell lung cancer: clinical implications for follow-up care. *Chest.* 2007; 132: 178-84.
 65. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76: 1782-8.
 66. Cusumano G, Marra A, Lococo F, Margaritora S, Siciliani A, Maurizi G, et al. Is sleeve lobectomy comparable in terms of short- and long-term results with pneumonectomy after induction therapy? A multicenter analysis. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 975-83.
 67. Stallard J, Loberg A, Dunning J, Dark J. Is a sleeve lobectomy significantly better than a pneumonectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 11: 660-6.
 68. D'Andrilli A, Venuta F, Maurizi G, Rendina EA. Bronchial and Arterial Sleeve Resection After Induction Therapy for Lung Cancer. *Thorac Surg Clin.* 2014; 24: 411-21.
 69. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 454-65.
 70. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD004699.
 71. Gajra A, Newman N, Gamble GP, et al. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1029.
 72. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141: 662.
 73. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30: 787.
 74. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010; 65 Suppl 3: iii1.

Cáncer de pulmón: tratamiento quimioterápico y radioterápico

J.J. Reina Zoilo, D. Vicente Baz, J. Calvete Cadenas, S. Rebolledo Molina

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un auténtico problema de salud; actualmente ocupa el primer lugar como causa de mortalidad por cáncer en Andalucía. En los hombres, la mortalidad está descendiendo (un 15% entre 1999 y 2009) al igual que sucede en el resto de España, aunque la mortalidad masculina en Andalucía sigue estando por encima de la media nacional. En las mujeres la mortalidad está aumentando (un 49% entre 1999 y 2009), aunque la razón de sexos sigue siendo más de 8 veces inferior a los hombres. En 2009, la tasa de mortalidad estandarizada por cáncer de pulmón en hombres era de 63,5 por 100.000 habitantes y en las mujeres era de 7,7⁽¹⁾.

Desde el año 2000 se han producido cambios importantes en el tratamiento del cáncer de pulmón. En los estadios iniciales (I, II y IIIA), se ha comprobado que la quimioterapia asociada a la cirugía disminuye el riesgo de recaída. En los estadios III (localmente avanzados), se han mejorado los resultados al combinar más eficazmente la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía. Finalmente, en los estadios avanzados se ha generalizado el uso de nuevos fármacos, dirigidos contra dianas moleculares específicas, que mejoran las expectativas de estos pacientes.

Al igual que en la edición anterior, utilizaremos el estadiaje TNM en CNMP y la división enfermedad limitada/extensa en CMP. Igualmente, para cada una de las recomendaciones de tratamiento, adjudicaremos un nivel de evidencia (NE) ajustado a oncología

y desarrollado por el *National Cancer Institute* de EE. UU. Este NE se gradúa según la calidad de diseño del estudio y la fuerza del objetivo, que se detallan en la tabla 1.

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CNMP ESTADIOS I, II Y IIIA

La cirugía continúa siendo el único tratamiento potencialmente curativo en el CNMP en estadios iniciales. Pero, a pesar de la resección completa, estos pacientes siguen teniendo un riesgo importante de recaída y muerte, que varía en función del estadio: a los 5 años habrán fallecido por su cáncer de pulmón desde un 40-50% de pacientes con CNMP resecado en estadio IB hasta más de un 70% de los estadios IIIA. Tras la cirugía, la recurrencia metastásica es más frecuente que la local, que solo ocurre en un 10% de casos, aunque este porcentaje es mayor en los carcinomas epidermoides. Más del 80% de las recaídas se producen en los 2 primeros años tras la cirugía. El objetivo del tratamiento adyuvante sería la utilización de quimioterapia para eliminar los focos micrometastásicos (indetectables por los métodos actuales de diagnóstico), responsables de la recidiva tumoral.

La mejora de la supervivencia en los pacientes con CNMP sometidos a cirugía radical y que recibieron quimioterapia adyuvante con esquemas basados en cisplatino, fue demostrada en el metaanálisis LACE⁽²⁾, que agrupó un total de 4.584 pacientes. Tras una mediana

TABLA 1. Niveles de evidencia en oncología, según el National Cancer Institute (NCI).**Diseño del estudio**

1. Ensayo clínico controlado randomizado:
 - i. Ciego
 - ii. No ciego
2. Ensayo clínico controlado no randomizado
3. Serie de casos:
 - i. Serie de casos consecutiva poblacional
 - ii. Serie de casos consecutiva no poblacional
 - iii. Serie de casos no consecutiva

Objetivo

- A. Mortalidad total o supervivencia global en un tiempo definido
- B. Mortalidad específica por causa
- C. Calidad de vida adecuadamente recogida
- D. Objetivos subrogados:
 - i. Intervalo libre de enfermedad
 - ii. Intervalo libre de progresión
 - iii. Respuesta tumoral

Ejemplo: un ensayo clínico randomizado no cegado que estudie las diferencias en supervivencia sería un estudio 1iiA, mientras que un estudio fase II que midiera las respuestas tumorales sería un estudio 3iDiii.

de seguimiento de 5,2 años, los pacientes que recibieron adyuvancia tuvieron una mejoría significativa de la supervivencia, con un beneficio absoluto del 5,4% (HR 0,89, IC95% 0,82-0,96). Los pacientes con mayor beneficio fueron los que tenían estadios II y IIIA.

Los pacientes con estadio IB no alcanzaron la significación estadística en este metaanálisis y la utilización de quimioterapia adyuvante continúa siendo controvertida en este estadio. En los estadios IA no se recomienda la adyuvancia.

Por lo tanto, *existe una mejoría de la supervivencia en los pacientes con CNMP estadios II y IIIA completamente reseca cuando se añade quimioterapia con cisplatino tras la cirugía [NE 1iiA].*

No existen ensayos clínicos que comparen diferentes esquemas de quimioterapia con cisplatino. La guía de práctica clínica del NCCN recomienda dobles con cisplatino⁽³⁾. En la actualidad, los nuevos fármacos dirigidos contra dianas moleculares no han demostrado efectividad en el tratamiento adyuvante.

La radioterapia postoperatoria está indicada en los pacientes con estadio I o II que presenten afectación de márgenes quirúrgicos. En los pacientes con estadio IIIA, se recomienda siempre radioterapia secuencial tras la quimioterapia. La radioterapia también estaría

indicada en pacientes que tienen comorbilidades que impiden la resección o aquellos que rechazan la cirugía; en el caso de pacientes con estadio I localizados en la periferia se prefiere utilizar radioterapia estereotáxica corporal, que consigue medianas de supervivencia de 41 meses⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO DEL CNMP ESTADIO III

Los CNMP estadio III son un grupo heterogéneo de neoplasias y no se puede recomendar un tratamiento estándar para todos los pacientes. Los factores que van a influir en la decisión de tratamiento serían: localización y tamaño del tumor primario, tamaño y número de las adenopatías mediastínicas afectadas, función pulmonar y estado general.

A efectos de tratamiento, los pacientes con CNMP estadio IIIA pueden ser divididos según la afectación ganglionar mediastínica. Desde hace tiempo se ha constatado que *la cirugía sola raramente consigue la curación de los pacientes con CNMP estadio IIIA, incluso aquellos sin afectación mediastínica. Actualmente se tiende a la utilización de tratamientos combinados con quimioterapia y radioterapia.*

Tratamiento del CNMP estadio III sin afectación mediastínica (N0-N1)

En estos pacientes la cirugía sigue jugando un papel clave, siempre que sea técnicamente posible y las condiciones del paciente lo permitan. Tras la cirugía, los pacientes recibirán quimioterapia adyuvante con dobles de platino tal como se señaló en el apartado anterior [NE 1iiA]. La radioterapia postoperatoria no estaría indicada, ya que en estos pacientes no ha demostrado mejorar la supervivencia e incluso podría empeorarla⁽⁵⁾.

Un caso especial serían los tumores del sulcus superior (tumor de Pancoast) que son habitualmente tratados con quimio y radioterapia concurrentes, seguidos de cirugía cuando sea posible. Los pacientes con estadio T4 N0-1 son considerados irresecales y mayoritariamente tratados con quimio-radioterapia concurrente sin cirugía. Sin embargo, la mejoría de las técnicas quirúrgicas ha permitido que algunos pacientes (con afectación de la carina, síndrome de vena cava superior o afectación de cuerpo vertebral) puedan beneficiarse de una resección quirúrgica en el marco de un tratamiento multimodal⁽⁶⁾.

TABLA 2. Escala de valoración del estado funcional de un paciente según el ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

| Grado ECOG | Definición |
|------------|--|
| 0 | Totalmente activo, con capacidad para llevar a cabo las actividades que realizaba antes de la aparición de la enfermedad |
| 1 | Con dificultad para realizar actividad física intensa, pero ambulatorio y capaz de realizar un trabajo físicamente ligero o sedentario (tareas domésticas ligeras, trabajo de oficina, etc.) |
| 2 | Ambulatorio y capaz de autocuidados pero no apto para ningún trabajo externo. Régimen de vida cama-sillón en menos del 50% del tiempo de vigilia |
| 3 | Capaz únicamente de autocuidarse parcialmente. Régimen de vida cama-sillón en más del 50% del tiempo de vigilia |
| 4 | Completamente dependiente. Incapaz de cualquier tipo de autocuidados. Régimen de vida cama-sillón en la totalidad del tiempo de vigilia |
| 5 | Muerto |

Puede consultarse en: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5: 649-55.

Tratamiento del CNMP estadio III con afectación mediastínica (N2-N3)

En los pacientes con CNMP estadio IIIA, la quimio + radioterapia concurrente es el tratamiento más habitual. Dos ensayos clínicos fase III con un total de 930 pacientes^(7,8), demostraron que la supervivencia de estos pacientes era superior cuando se administraba quimioterapia y radioterapia concurrentes que cuando lo hacían de forma secuencial (quimioterapia + radioterapia > quimioterapia → radioterapia). Sin embargo, otros 2 grandes estudios randomizados que agruparon a más de 1.000 pacientes, no consiguieron demostrar que la resección quirúrgica tras la quimiorradioterapia mejorará sus resultados^(9,10). No existe consenso en cuál sería el régimen de quimioterapia más adecuado para la quimio + radioterapia concurrentes. Los 2 regímenes más habituales son la combinación de cisplatino + etopósido o carboplatino + paclitaxel trisemanal. Los nuevos tratamientos contra dianas específicas no han demostrado mejorar los resultados en estos pacientes.

En definitiva, en estadio IIIA-N2 se recomienda quimio-radioterapia concurrente o quimioterapia sola, que podría ser seguida de cirugía en pacientes con afectación mediastínica no voluminosa cuyo tumor pudiera researse completamente con una lobectomía.

Algunos ensayos clínicos han explorado la utilidad de dar quimioterapia antes del tratamiento combinado (quimioterapia de inducción) o después (quimioterapia

de consolidación). Un estudio randomizado del año 2007⁽¹¹⁾ no muestra ventaja en la quimioterapia de inducción y sí un aumento significativo de la toxicidad. La única posible utilidad de la quimioterapia de inducción sería disminuir el volumen tumoral en aquellos pacientes con gran enfermedad pulmonar, en los cuales la radioterapia tuviera un riesgo elevado de provocar neumonitis post-RT. Asimismo, la quimioterapia de consolidación (tras la quimioterapia + radioterapia) no ha mostrado beneficio en estos pacientes⁽¹²⁾.

La radioterapia sin quimioterapia es la opción de elección en pacientes con mal estado general (grado ECOG 3 y 4, ver escala en la tabla 2) o comorbilidades que impidan el tratamiento combinado. En estos casos la radioterapia puede mejorar la sintomatología, controlar el crecimiento tumoral y, posiblemente, un modesto aumento de la supervivencia que alcanza una mediana de 8-12 meses pero con una supervivencia a 5 años de solo el 5%⁽¹³⁾.

TRATAMIENTO DEL CNMP ESTADIO IV O AVANZADO

El tratamiento sistémico de los CNMP avanzados (estadio IV o localmente avanzados no tributarios de tratamientos locales con cirugía y/o radioterapia) es el que ha presentado un mayor avance en los últimos años. El objetivo del tratamiento en estos pacientes no es curativo: se pretende aumentar la supervivencia y mantener y/o mejorar el estado funcional minimizando los efectos secundarios del mismo. La elección del tra-

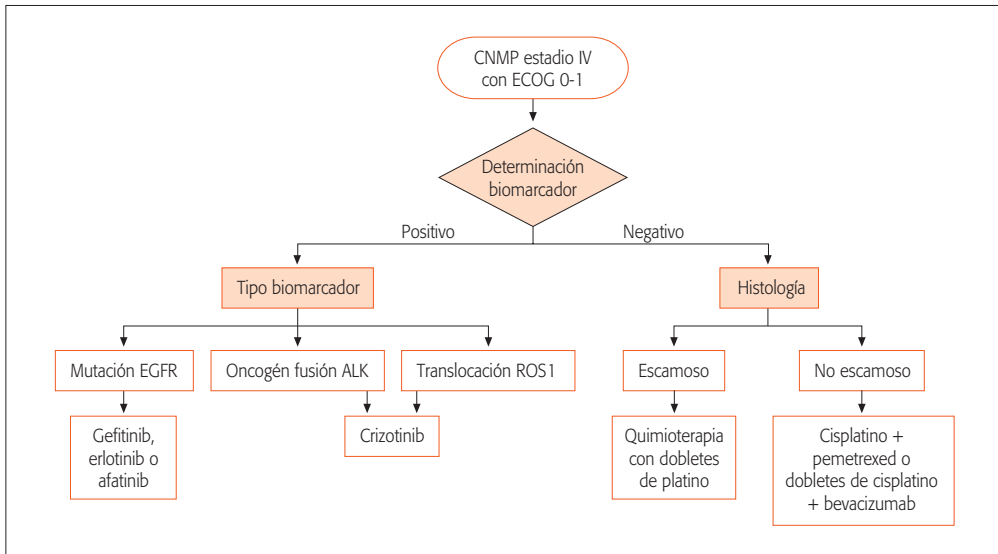


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en el cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) estadio IV en pacientes con buen estado general (ECOG 0-1).

tamiento adecuado depende fundamentalmente de la extensión de la enfermedad y síntomas que produzca, las características moleculares, subtipo histológico y el estado general/comorbilidades del paciente. En la figura 1 se propone un posible algoritmo simplificado de tratamiento para pacientes con CNMP estadio IV y buen estado general.

CNMP estadio IV con alteraciones en los biomarcadores moleculares

La mayor revolución en cáncer de pulmón de los últimos años ha sido la aparición de fármacos específicos dirigidos contra CNMP que presentan alteraciones en biomarcadores moleculares o genéticos. Se pretende, así, un tratamiento más eficaz, con una disminución de los efectos secundarios.

CNMP con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

En los países occidentales, aproximadamente el 15-20% de pacientes con CNMP presentan mutación del EGFR. Esta mutación es más frecuente en adenocarcinomas, mujeres, no fumadores y asiáticos. En estos pacientes está indicado el tratamiento inicial con inhibidores de la tirosin-quinasa del EGFR en monoterapia: erlotinib, gefitinib o afatinib [NE 1iDij]. En un metaanálisis que comparó quimioterapia con

estos fármacos en pacientes con CNMP y mutación EGFR, se agruparon 13 ensayos clínicos fase III con un total de 2.620 pacientes. Se demostró un aumento de supervivencia libre de enfermedad (HR 0,43, IC 95% 0,38-0,49) aunque sin impacto en la supervivencia global, probablemente porque los pacientes del brazo de quimioterapia recibieron tratamiento anti-EGFR en 2ª línea⁽¹⁴⁾.

No hay estudios randomizados que comparen los distintos anti-EGFRs. El tratamiento con anti-EGFR suele mantenerse hasta la progresión tumoral, dada la efectividad, relativa baja toxicidad y el hecho de que algunos pacientes experimenten una rápida progresión cuando suspenden el tratamiento. Sin embargo, prácticamente en todos los casos aparecerá progresión del tumor, fundamentalmente por aparición de una 2ª mutación EGFR o por amplificación del oncogén MET. Tras la progresión a anti-EGFRs, estos pacientes suelen recibir 2ª línea con combinaciones de quimioterapia que incluyan platino.

CNMP que contienen el oncogén de fusión ALK (anaplastic lymphoma kinase)

Aproximadamente el 5% de CNMP son ALK+. Se suelen asociar a características clínicas como pacientes jóvenes, escasamente o no fumadores y con histología

de adenocarcinoma en anillo de sello o acinar. *En estos pacientes se recomienda el tratamiento con crizotinib, un fármaco anti-ALK [NE 1iC].*

En un ensayo fase III con 343 pacientes con CNMP avanzado ALK+, se comparó quimioterapia vs crizotinib. Los pacientes que recibieron el anti-ALK tuvieron un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión y en los parámetros de calidad de vida, aunque de nuevo sin impacto en la supervivencia global⁽¹⁵⁾.

Actualmente se recomienda que a la progresión se utilice un anti-ALK de 2ª generación como el ceritinib⁽¹⁶⁾. Cuando el paciente progresa al tratamiento anti-ALK, se recomienda usar quimioterapia.

CNMP que presentan translocación del gen ROS1

Esta translocación aparece en el 1-2% de los CNMP y, al igual que en los pacientes ALK+, es más frecuente en adenocarcinomas, jóvenes y no fumadores. *En estos pacientes también se recomienda tratamiento con crizotinib [NE 3iiiDii].* Esta recomendación se basa en un estudio sobre una serie de 50 casos de CNMP ROS1+, de los que el 80% había recibido quimioterapia previamente⁽¹⁷⁾. Se observó un alto porcentaje de respuestas (72%) y una elevada supervivencia libre de progresión (19,2 meses).

Existe una pléyade de biomarcadores moleculares o genéticos cuya utilidad está siendo investigada actualmente. Los más prometedores serían: mutaciones de HER2, mutación BRAF, anomalías MET y translocación RET.

CNMP estadio IV sin alteraciones en los biomarcadores moleculares

A pesar de los avances en encontrar biomarcadores específicos en el CNMP avanzado, la mayoría de casos no tendrán ninguna alteración que permita la utilización de fármacos contra dianas específicas.

En estos pacientes, muchos estudios han demostrado que *la quimioterapia con sales de platino es útil en el tratamiento del CNMP avanzado [NE 1iiA]* en comparación con el tratamiento sintomático. En un metaanálisis⁽¹⁸⁾ que agrupaba 16 de estos estudios con un total de 2.714 pacientes, el tratamiento con quimioterapia conseguía un aumento significativo de la supervivencia a 12 meses (29 vs 20%), que era independiente de la histología, estado funcional y

edad. En los estudios en que se comparaba la calidad de vida esta era igual o mejor en el grupo con quimioterapia. Además, *la asociación de 2 fármacos quimioterápicos es superior a la monoquimioterapia en CNMP avanzado (NE 1iiA)*. Efectivamente, otro metaanálisis⁽¹⁹⁾, que incluía 65 estudios con un total de 13.601 pacientes, mostró asimismo un aumento significativo de la supervivencia a 1 año (35 vs 30%).

Los estudios clásicos no demostraban que existieran diferencias en la eficacia de la quimioterapia en función del tipo histológico. Sin embargo, hay un estudio que agrupó a 1.725 pacientes con CNMP avanzado y los randomizó a recibir cisplatino + pemetrexed vs cisplatino + gencitabina⁽²⁰⁾. Aunque en el total de pacientes no existían diferencias en la supervivencia, se realizó un análisis preestablecido en los 847 pacientes con adenocarcinoma en los que existía un aumento significativo de la mediana de supervivencia (12,6 vs 10,9 meses). De forma inversa, en los pacientes con cáncer epidermoide la supervivencia era superior en el brazo de cisplatino + gencitabina (10,8 vs 9,4 meses). Por otra parte, en CNMP no escamosos, la asociación de un Ac monoclonal antiangiogénico, como el bevacizumab, a la quimioterapia ha demostrado mejorar la supervivencia⁽²¹⁾. Por lo tanto, *en CNMP con histología no escamosa, se recomienda valorar la inclusión de pemetrexed o bevacizumab en los esquemas de quimioterapia [NE 1iiA].*

Actualmente se ha establecido que la 1ª línea de quimioterapia se limite a un máximo de 4-6 ciclos. *En pacientes que consiguen obtener respuesta o estabilización con la quimioterapia inicial, se recomienda actualmente realizar mantenimiento con monoterapia [NE 1iiA].* El fármaco que mejor resultado ha obtenido en mantenimiento es el pemetrexed⁽²²⁾, aunque otras alternativas pueden ser la utilización de bevacizumab, erlotinib, docetaxel o gencitabina.

CNMP estadio IV en pacientes ancianos o con estado general afectado

En general, actualmente se aconseja que *los pacientes ancianos con buen estado general y sin comorbilidades reciban el mismo tratamiento que los pacientes jóvenes (NE 1iiA)*⁽²³⁾. La monoterapia con vinorelbina o docetaxel podría ser una alternativa en pacientes mayores de 70 años.

En cuanto a los pacientes con estado general afectado, nos referimos a aquellos con afectación mode-

rada (ECOG grado 2, ver tabla 2). Para pacientes con estado funcional muy afectado (ECOG grados 3 y 4) se considera que la quimioterapia es poco útil y con elevado riesgo de efectos secundarios, siendo únicamente tributarios de tratamiento paliativo sintomático.

Existen varios estudios que han mostrado que la quimioterapia en los pacientes con CNMP avanzado y bajo estado funcional presenta una toxicidad manejable y que estos pacientes mejoran su supervivencia y calidad de vida con el tratamiento.

En un ensayo en este tipo de pacientes, se comparó paclitaxel en monoterapia con la combinación de paclitaxel + carboplatino⁽²⁴⁾. Se valoró el subgrupo de 99 pacientes con grado ECOG 2. En estos pacientes, de peor pronóstico, la combinación también conseguía un aumento significativo de la supervivencia (4,7 vs 2,4 meses). Por lo tanto, *en los pacientes con bajo estado funcional las combinaciones con carboplatino podrían ser el tratamiento adecuado [NE 1iiA]*.

Tratamiento de 2ª línea en el CNMP avanzado

Los pacientes con CNMP avanzado, cuando progresan tras una 1ª línea de tratamiento, requieren un análisis individualizado de sus posibilidades de tratamiento basado en el estado general, tratamiento recibido previamente, la presencia de biomarcadores, histología y extensión de la neoplasia.

En general, en los pacientes con enfermedad metastásica diseminada se podría utilizar tratamiento de 2ª línea y, cuando aparezcan síntomas relacionados con la afectación pulmonar, se valorará la radioterapia. Es importante remarcar que la quimioterapia de 2ª línea, por su menor utilidad y mayor toxicidad, solo debe ser utilizada en pacientes con buen estado general (grado ECOG 0 o 1).

El tratamiento tradicional en 2ª línea era la monoquimioterapia con docetaxel⁽²⁵⁾ o pemetrexed⁽²⁶⁾, que conseguían mejoras significativas de la supervivencia y un mejor control del dolor con un menor deterioro de la calidad de vida.

Sin embargo, *actualmente se recomienda en 2ª línea de pacientes con CNMP avanzado, la utilización de inmunoterapia con un anticuerpo anti PD-1, el nivolumab [NE 1iiA]*. Efectivamente, se han realizado 2 ensayos clínicos fase III muy recientes en pacientes que progresaron tras dobletes de quimioterapia con cisplatino, tanto en CNMP escamosos⁽²⁷⁾ como

no escamosos⁽²⁸⁾. En ambos, el nivolumab aumenta significativamente la supervivencia comparado con docetaxel, mejorando también la toxicidad.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER MICROCÍTICO DE PULMÓN (CMP)

El CMP se caracteriza por su rápido crecimiento y la aparición temprana de metástasis a distancia. Como ya se ha visto en capítulos anteriores, antes que la clásica estadificación TNM, se utiliza la división en *enfermedad localizada* y *enfermedad extensa*, en función de si la totalidad de la enfermedad es abarcable o no en un campo radioterápico.

CMP con enfermedad limitada a tórax

Solo el 30-35% de pacientes con CMP se encuentran en estadio limitado al diagnóstico. Dada su velocidad de crecimiento, cuando la enfermedad no se trata, los pacientes fallecen en 2-3 meses y es rara la supervivencia mayor de 1 año. Sin embargo, con los tratamientos actuales, la mediana de supervivencia es de aprox. 18 meses, con un 20% de largos supervivientes (> 5 años). En la figura 2 presentamos una propuesta de algoritmo para el tratamiento del CMP.

La utilización de la cirugía en el tratamiento de los CMP es rara. Se limita a aquellos pacientes en estadio T1-2 N0. Es decir, tumores pulmonares (habitualmente nódulos) cuya histología se comprueba corresponde a un CMP, con mediastinoscopia o mediastinotomía negativas.

Pero en la inmensa mayoría de los casos habrá afectación mediastínica evaluable clínicamente y el *tratamiento será la quimioterapia asociada a la radioterapia [NE 1iiA]*. En una revisión reciente de 6.752 pacientes, se comprobó cómo existía una diferencia significativa de supervivencia a 5 años (13,3 vs 5,7%) en los pacientes que recibieron tratamiento combinado respecto a la quimioterapia sola⁽²⁹⁾.

Los estudios iniciales mostraron cómo los regímenes con 2-3 drogas eran superiores a la monoquimioterapia. Actualmente se ha *generalizado la utilización de la combinación de cisplatino + etopósido durante 4-6 ciclos [NE 1iiDiii]*. Esta combinación consigue un 80-90% de respuestas con aproximadamente la mitad de respuestas completas (desaparición de cualquier evidencia clínica de la enfermedad) y una toxicidad manejable, aunque los estudios que lo comparan con otras combinaciones no son concluyentes.

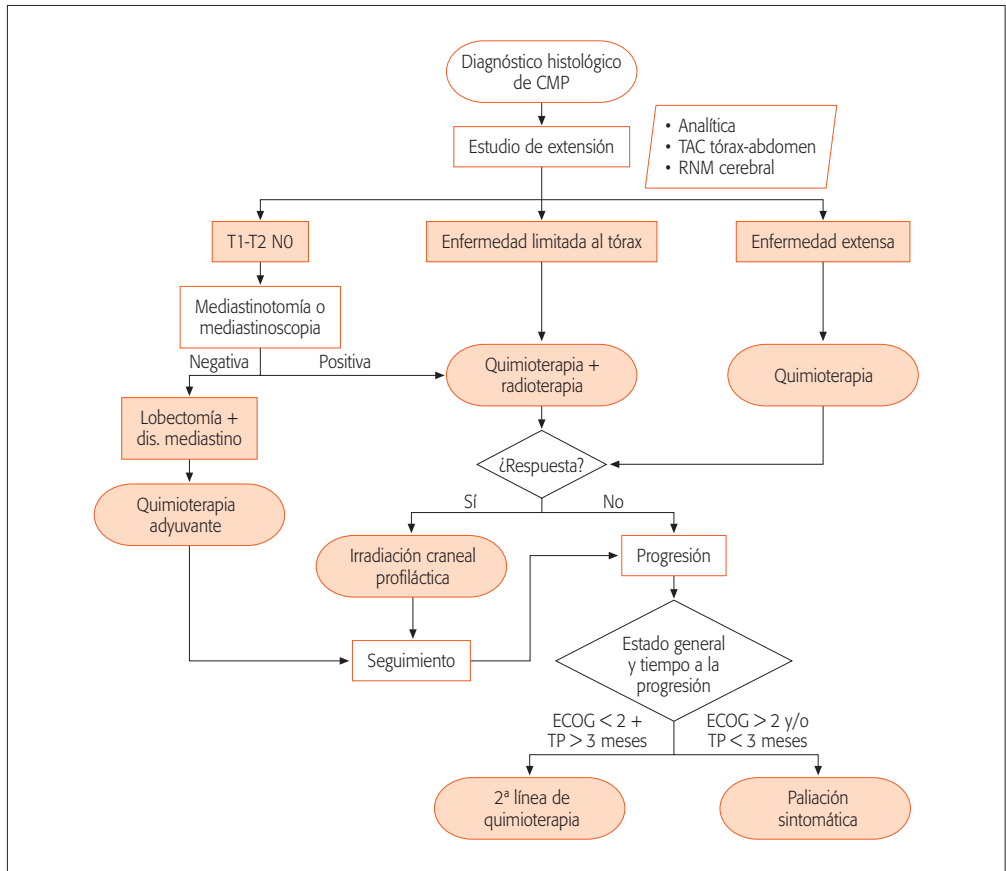


Figura 2. Algoritmo de tratamiento en el cáncer microcítico de pulmón (CMP).

Los datos sobre cómo combinar la quimioterapia y la radioterapia en CMP con enfermedad limitada al tórax son contradictorios. Sin embargo, en los estudios en los que el tratamiento quimioterápico es la combinación de cisplatino + etopósido⁽³⁰⁾, se muestra un claro beneficio al asociar radioterapia de forma precoz (en los 2 primeros ciclos de quimioterapia). En pacientes fuera de ensayo clínico se recomienda una dosis de 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy.

Con el tratamiento combinado de quimioterapia + radioterapia, disminuyen las recaídas locales pero se incrementan las recaídas metastásicas, especialmente las cerebrales que aparecen hasta en un 50% de casos en los 2 años siguientes al diagnóstico. Tras el tratamiento de quimioterapia +/- radioterapia torácica, en el CMP que alcanza respuesta completa se recomienda el uso de irradiación craneal profiláctica

(ICP) [NE 1iiA]. Efectivamente, en un metaanálisis con 987 pacientes⁽³¹⁾ se comprobó que aquellos CMP que alcanzaban respuesta y luego se sometían a ICP, tenían una disminución significativa, tanto de la probabilidad de metástasis cerebrales (25,3%) como de la mortalidad (5,4%).

CMP con enfermedad extensa

En la mayoría de los pacientes con CMP (65-70%) la enfermedad se diagnosticará en fase extensa. En esta situación, la quimioterapia consigue un aumento significativo de la supervivencia [NE 1iiA]. Se consiguen respuestas completas o parciales en el 50-85% de pacientes, con medianas de supervivencia de 9-12 meses.

La combinación más comúnmente utilizada, al igual que en el estadio limitado, es la de cisplatino

y etopósido. Existe consenso en considerar que el carboplatino tiene una efectividad similar al cisplatino en estos pacientes, por lo que su uso dependería del perfil de toxicidad deseado: con cisplatino predomina la toxicidad digestiva/neurológica y con carboplatino la hematológica.

En pacientes que obtienen una buena respuesta a la quimioterapia y su enfermedad residual se limita al tórax, recientemente se ha comprobado⁽³²⁾ que la radioterapia torácica aumenta la supervivencia [NE 1iiA]. Asimismo se ha generalizado la utilización de irradiación craneal profiláctica en estos pacientes, aunque su incidencia en la supervivencia global es menor que en la enfermedad limitada.

La gran mayoría de pacientes con CMP enfermedad limitada o extensa recaen tras respuesta completa o progresan tras respuesta parcial. En esta situación la supervivencia se reduce a 4-5 meses. La probabilidad de respuesta a una 2ª línea depende del tiempo entre que se alcanzó la respuesta y la recaída o progresión. Si es superior a 3 meses, la probabilidad de respuesta es del 20-50%; si es inferior, las respuestas son muy escasas. Se suele utilizar el topotecán en monoterapia como la mejor alternativa⁽³³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Escuela Andaluza de Salud Pública, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, eds. Resultados y Calidad del Sistema Sanitario Público de Andalucía, Edición 2012. Granada: Junta de Andalucía; 2012.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3552-9.
- National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 7.2015). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed Sept 28, 2015.
- Senthi S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 802-809.
- Port Meta-Analysis Trialist Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet.* 1998; 352: 257-63.
- De Perrot M, Fadel E, Mussot S, de Palma A, Chapelier A, Dartevelle P. Resection of locally advanced (T4) non-small cell lung cancer with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 1691-6.
- Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 1452-60.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2692-2969.
- Albain KS, Swann RS, Rusch WW, Turrisi AT, Shepherd F, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374: 379-86.
- Van Meerbeeck J, Kramer G, Van Schil P, Legrand C, Smit E, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 NSCLC. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 442-50.
- Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1698-704.
- Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5755-60.
- Basaki K, Abe Y, Aoki M, et al. Prognostic factors for survival in stage III nonsmall-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: Impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64: 449-54.
- Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 595-605.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2167-77.
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1189-97.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1963-71.
- NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced nonsmall-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4617-25.

19. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292: 470-84.
20. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3543-51.
21. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2542-50.
22. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 247-55.
23. Pallia AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, Greillier L, Wedding U, Lacombe D, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol*. 2010; 21: 692-706.
24. Lilenbaum RC, Herndon JE, List, MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol*. 2005; 23: 190-6.
25. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2095-103.
26. Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 397-401.
27. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinó L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 123-35.
28. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, Spigel DR, Steins M, Ready N, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2015; 33: LBA109.
29. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, Putnam JB, Herbst RS, Bonner JA. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer*. 2005; 6: 355-60.
30. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 3054-60.
31. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 476-84.
32. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneegens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2015; 385: 1292-3.
33. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviá B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 5441-7.

Cáncer de pulmón. Cuidados paliativos y manejo del paciente terminal

C. García Polo, M. Sánchez Bommatty, G. Jiménez Gálvez

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En España, el CP es responsable de 50.800 muertes al año y de 63.400 nuevos casos diagnosticados. En Andalucía podemos hablar de una cifra estimada de 3.850 nuevos casos por año y una mortalidad anual de 3.570 pacientes. Como la mayoría de los tumores sólidos, el de pulmón es habitualmente diagnosticado en fases avanzadas de su historia natural, lo que conlleva que su mortalidad a 5 años desde el diagnóstico sea de un 85 al 90%, siendo el 80% de los pacientes inoperables en el momento del diagnóstico. Dado que la mayoría de los pacientes que padecen un CP morirán por su causa (aproximadamente un 85%), es lógico pensar que la mayoría padecerán uno o más síntomas relacionados en el curso de su enfermedad. Esta elevada mortalidad significa que un número importante de estos pacientes presentarán a lo largo de su evolución la que se conoce como enfermedad oncológica terminal, es decir, una enfermedad progresiva, incurable y mortal, avanzada hasta el punto de carecer ya de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico. Por esto, el paciente y su entorno familiar necesitarán de un manejo específico de las complicaciones que se presenten en el curso de su enfermedad irreversible para poder atenuar su sufrimiento sin expectativas de control con un tratamiento oncológico activo. Es deseable en estos casos la existencia de unos mecanismos que aseguren un operativo de continuidad asistencial a todos los niveles

del sistema sanitario para la prestación de unos cuidados integrales al paciente y a sus cuidadores hasta la muerte del paciente y, tras ella, durante una etapa de duelo limitada, y no patológica, a la familia.

En el presente capítulo se exponen definiciones y normativas, algunos aspectos de la organización de los cuidados paliativos (CuPa), el manejo de los principales síntomas del CP avanzado y el manejo de la enfermedad terminal y en la agonía. Por motivos de extensión del capítulo, nos hemos centrado en los CuPa de la enfermedad oncológica aunque muchos de estos apartados son totalmente aplicables a las enfermedades respiratorias crónicas, especialmente en el caso de la EPOC, donde muchos pacientes pueden beneficiarse de los cuidados paliativos, atendiendo de forma especial al tratamiento farmacológico de la disnea, la ansiedad y/o depresión.

2. DEFINICIONES Y NORMATIVAS

La OMS define los CuPa como "los cuidados apropiados para el paciente con una enfermedad avanzada y progresiva donde el control del dolor y otros síntomas, así como los aspectos psicosociales y espirituales cobran la mayor importancia. El objetivo perseguido es lograr la mejor calidad de vida posible para el paciente y su familia. La medicina paliativa afirma la vida y considera el morir como un proceso normal. Los CuPa no adelantan ni retrasan la muerte, sino que constituyen un verdadero sistema de apoyo y soporte para el paciente y su familia. En esencia, consiste en promover el reajuste del paciente y su familia a

una nueva realidad para lograr el mejor afrontamiento posible a la situación de enfermedad terminal. Los caminos a través de los cuales se hace efectivo este reajuste pasan por un buen control del dolor y otros síntomas, tener buena comunicación, apoyo psicosocial y trabajo en equipo.

Se define la situación terminal como la presencia de una enfermedad avanzada, incurable y progresiva, sin posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico y con un pronóstico de vida limitado. Concurren síntomas multifactoriales intensos y cambiantes, gran impacto emocional en pacientes y familiares y demanda de atención. Los criterios que se valoran para considerar a un paciente en situación de enfermedad terminal subsidiario de entrar en programa de CuPa son:

- Estadio tumoral, desestimación de cualquier tratamiento con intención curativa o radical y estimación de una supervivencia inferior a los 6 meses.
- Impresión clínica del médico.
- Baja puntuación en escalas de medición de vida específicas (Karnofsky < 40, o ECOG > 2).
- Presencia de determinados síntomas, como debilidad, anorexia, disnea de reposo, edema y delirium.
- Percepción subjetiva del propio paciente.
- Parámetros analíticos demostrativos en CuPa de una mayor relación con una mortalidad precoz (hiponatremia, hipercalcemia, hipoproteinemia, hipalbuminemia, leucocitosis, neutropenia y linfopenia).

CLÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Más del 90% de los pacientes con CP tienen síntomas en el momento del diagnóstico a expensas bien de clínica local relacionada con el tumor, síntomas constitucionales inespecíficos (anorexia, astenia y pérdida ponderal) o relacionados con metástasis extratorácicas.

Síntomas relacionados con el tumor primario

La tos es el síntoma más frecuente, causada por obstrucción intrínseca o extrínseca (por adenopatías) de tráquea y bronquios proximales. La disnea ocurre en el 60% de los casos y suele asociarse a un aumento de la tos y la expectoración. La hemoptisis raramente es severa y suele aparecer como expecto-

ración hemoptoica. Dolor torácico, estridor y sibilancias son otros síntomas posibles.

Síntomas relacionados con metástasis intratorácicas

- Parálisis del nervio recurrente (2-18%). Voz bitonal.
- Parálisis frénica. Disnea con elevación diafragmática.
- Tumor de Pancoast: afectación precoz del plexo braquial y raíces nerviosas 8ª cervical y 2ª torácica. Dolor, parestesias, atrofia muscular y síndrome de Horner.
- Pared torácica: más del 50% de los casos de CP tendrán dolor torácico en algún momento, por infiltración mediastínica o de pared torácica.
- Pleura: (8-15%). Dolor pleurítico infiltrativo o derrame por obstrucción linfática.
- Síndrome de vena cava superior: (0-4%). Edema facial y cervical, circulación venosa visible en tórax, hombros y brazos, cefalea, tos y disfagia.
- Corazón y pericardio: derrame pericárdico por afectación linfática.

Síntomas relacionados con metástasis extratorácicas

Afectación ósea (25%), especialmente en esqueleto axial y huesos largos, en forma de dolor. Las metástasis hepáticas, suprarrenales y en ganglios abdominales no suelen provocar clínica. Cerebro (30%) y médula espinal en forma de cefalea, convulsiones y cambios en la personalidad. Ganglios linfáticos (los de la fosa supraclavicular en un 15-20% de casos) y metástasis subcutáneas.

Síntomas relacionados con síndromes paraneoplásicos

Manifestaciones clínicas asociadas con el tumor sin afectación directa ni por metástasis. Aparecen en el 10% de los casos, su extensión no tiene relación con el tamaño tumoral y puede preceder al diagnóstico del tumor en sí. En general producidos por el CP microcítico.

ORGANIZACIÓN DE UN PROGRAMA DE CUIDADOS PALIATIVOS

Cada área sanitaria debe disponer de un programa coordinado de CuPa que responda a los problemas que van a surgir en el manejo del paciente oncológico,

siendo fundamental la coordinación entre los distintos niveles asistenciales (unidades de CuPa, equipos domiciliarios de CuPa y Atención Primaria). Esta función debe ser sostenida por un comité que consensuará tratamientos, cuidados y ámbitos de actuación para el paciente, de forma especial en las fases de tránsitos de entrada al programa, máxima desestabilización y fase agónica, creando en el ámbito de influencia asistencial, cultura, formación continuada e investigación sobre CuPa. El comité se puede componer de un gran número de profesionales pero se consideran esenciales los siguientes: el proveedor (que debe documentar las evidencias que acreditan el carácter terminal de la enfermedad tumoral), el responsable de la atención a domicilio y el responsable de la atención en el Hospital. Las funciones de este comité serían decidir si el paciente es subsidiario de CuPa, decidir qué programa de CuPa es el adecuado (en el núcleo familiar o en el Hospital) y aspectos organizativos del programa, en particular en el domicilio.

En principio, el modelo por el que se apuesta es el del cuidado en domicilio como primera elección. El Hospital queda como opción en curso evolutivo o segunda opción si no hay condiciones para el cuidado familiar. El equipo de Atención Primaria (médico de familia, enfermería y trabajador social) es el principal responsable de la atención domiciliar programada y se coordinará con las Unidades de apoyo de hospitalización domiciliar y con el hospital. En general, la enfermería de familia será la persona con presencia más continua en las visitas mientras que el médico de familia actuará principalmente en el control de síntomas y planificará el seguimiento del paciente, especialmente en el cuidado de transición que consiste en aquel que se debe proporcionar en el paso de una etapa de la enfermedad a otra o de un lugar de cuidado a otro. El apoyo psicológico y la atención integral (biopsicosocial) son habilidades que deben formar parte imprescindible de las competencias de todos los profesionales que atiendan al paciente. La mayoría de las veces se podrá prestar ayuda sin requerir intervenciones de psicólogos, las cuales deben quedar reservadas a situaciones claramente disfuncionales. Los criterios para ingresar en el programa de CuPa en el núcleo familiar serían los siguientes:

- Cumplir la definición de enfermedad oncológica terminal que demanda CuPa en la que concurren los siguientes criterios: Presencia de numerosos

problemas, síntomas intensos, multifactoriales y cambiantes, gran impacto emocional en el paciente, familia y equipo terapéutico, muy relacionado con la presencia, explícita o no, de la muerte y pronóstico de vida definitivamente limitado.

- Existencia de un núcleo familiar que asuma el programa, con clara identificación del cuidador principal.
- Existencia de una estructura con capacidad de asumir el programa de CuPa.
- Consentimiento del paciente.

Los criterios de ingreso hospitalario en programa de CuPa son:

- En el momento inicial: situación clínica, inexistencia de núcleo familiar y/o ausencia de estructura de que pueda asumir el programa de CuPa en el domicilio.
- En el curso de estancia de programa de CuPa a domicilio: Incidencia evolutiva cuya resolución persigue una mejoría en la calidad de vida del paciente que no pueda ser llevada a cabo en casa y/o claudicación familiar.

MANEJO DE LOS PROBLEMAS MÁS FRECUENTES

El tratamiento de estos síntomas se encuadran dentro del punto de vista de los CuPa, es decir, cuando se han instaurado todos los tratamientos que de forma habitual y estandarizada se utilizan para el manejo de la enfermedad (broncodilatadores inhalados, esteroides, rehabilitación respiratoria, oxigenoterapia, antibióticos, etc.). A la hora de iniciar el tratamiento sintomático en el paciente oncológico, tenemos que evaluar la causa, no siempre asociarlo a la enfermedad neoplásica, y tras ello evaluar la intensidad, el impacto físico, emocional y los posibles factores que provoquen o aumenten el síntoma en concreto. Es conveniente explicar al paciente y sus familiares las causas de los síntomas así como las medidas a aplicar. Con todo ello, nuestra actitud será global: en relación a la enfermedad terminal y específica para cada síntoma, utilizando medidas farmacológicas y no farmacológicas.

Síntomas constitucionales

Son síntomas frecuentes en pacientes con CP que generan una gran ansiedad en el entorno familiar (se puede aliviar explicando el origen y las posibilidades terapéuticas). No tiene mucho sentido tratarla en las

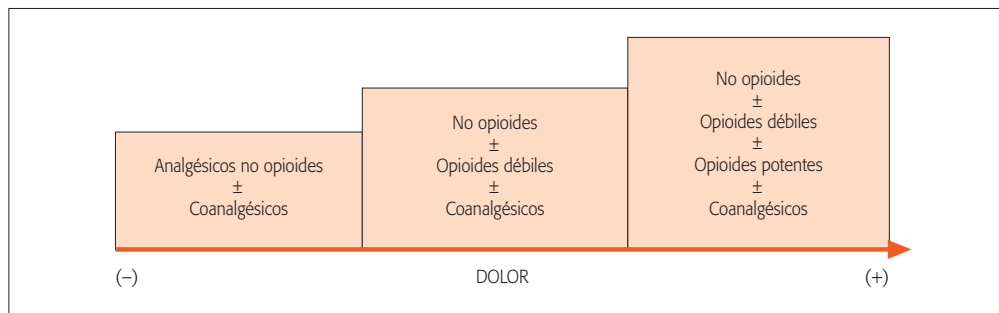


Figura 1. Escala analgésica de la OMS.

últimas semanas de vida del paciente. Las alternativas farmacológicas son:

- Dexametasona (2-4 mg/día), cuyo efecto es transitorio durante 3-4 semanas.
- Acetato de megestrol, que actúa como orexígeno, a dosis de 160-1.600 mg/24 horas.
- Metoclopramida o procinéticos (cisaprida, cinitaprida) si la anorexia se acompaña de náusea y saciedad precoz.

Dolor

1. Definición y medición

Aproximadamente el 75% de los pacientes con CP avanzado tendrán dolor y el no controlarlo deteriora de forma marcada su calidad de vida. Si se aborda de forma adecuada, podremos controlar el dolor en la mayoría de los casos. El origen del dolor es multifactorial, siendo posibles causas: progresión del tumor y patología asociada (por ejemplo, infiltración nerviosa), procedimientos diagnósticos (quirúrgicos o no), procedimientos terapéuticos (efectos tóxicos de quimioterapia y radioterapia) y situaciones intercurrentes (infecciones asociadas). El manejo del dolor oncológico incluye, además de los analgésicos, otras opciones tales como hábitos de vida, intervención psicosocial, radioterapia y quimioterapia paliativas, bloqueo nervioso y cirugía ablativa. Es recomendable intentar siempre medir la intensidad del dolor antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica en cada visita, lo cual guiará la toma de decisiones en lo que respecta a modificar dosis o cambiar medicación. Se puede medir de varias formas, la más sencilla es por medio de una escala analógica visual (de 0 a 10) o la escala consenso del equipo de cuidados (leve,

moderado o intenso) y otras formas como la escala de capacidad funcional, el test de Latineen o el perfil de salud Nottingham.

2. Administración

La vía de administración preferida es la oral, por ser fácil de utilizar, tener demostrada eficacia, ser poco agresiva, comportar escasos efectos secundarios e interferir lo menos posible en la vida del enfermo. Son alternativas deseables la subcutánea, intranasal, rectal, sublingual, intraespinal o transdérmica. No se recomiendan la vía intramuscular ni la intravenosa. En determinadas situaciones se precisa ingresar al paciente para el control del dolor: no control a nivel ambulatorio, necesidad de cambio de ambiente, ausencia de apoyo familiar o dolor extenuante. La medicación analgésica debe administrarse con control horario, dejando las dosis "a demanda" como rescate para el dolor disruptivo. Hay que anticiparse a los efectos secundarios más frecuentes y tratarlos profilácticamente (por ejemplo laxantes en pacientes que tomen opioides, antieméticos los primeros días de tratamiento con morfínicos o antisecretorios cuando se usen AINES).

3. Pauta de tratamiento

De forma general se recomienda seguir la escala analgésica de la OMS que utiliza los fármacos de manera escalonada en 3 pasos en función de su intensidad (Fig. 1). Es conveniente recordar que el paso de un escalón a otro no significa retirar la medicación del anterior sino que debe añadirse la nueva. Si falla un fármaco de un escalón, el cambio del mismo escalón no es efectivo. Los analgésicos no opioides y los opioides débiles se exponen en la tabla 1 y los opioides mayores en la tabla 2.

TABLA 1. Medicación analgésica: no opioides y opioides débiles.

| Tipo | Fármaco | Dosis |
|------------------------------|--|---|
| No opioides | Paracetamol | 0,5-1 g/4-8 h (máx. 6 g/día) |
| | AAS y derivados | 0,5-1 g/4-6 h (máx. 6 g/día) |
| | Metamizol | 0,5-2 g/4-8 h (máx. 8 g/día) |
| | Derivados del ácido propiónico: | |
| | • Naproxeno | 250-500 mg/12 h |
| | • Ibuprofeno | 200-600 mg/6 h |
| • Ketoprofeno | 50-100 mg/8 h | |
| Derivados del ácido acético: | | |
| | • Indometacina | 25 mg/8 h |
| | • Ketorolaco | 10 mg/6 h |
| | • Diclofenaco | 50 mg/8 h |
| Opioides débiles | Codeína | 60 mg/4 h (máx. 240 mg/día) |
| | Dihidrocodeína | 60-120 mg/12 h (máx. 240 mg/día) |
| | Tramadol | 50-100 mg/6-8 h VO, SC o IV (máx. 400 mg/día. Formulación retard cada 12 h) |
| | Asociaciones de paracetamol + codeína y paracetamol + tramadol (7,5/325) | |

4. Opioides

El tramadol es un opioide de segundo escalón, efectivo en el dolor óseo, preferible de inicio en la noche a dosis bajas. El opioide mayor más usado es la morfina, con vida media de 4 horas, de la que existen presentaciones de liberación rápida (ideal para titular dosis y como medicación de rescate) y de liberación retardada (cada 12 horas). La morfina no tiene techo terapéutico, es decir, puede administrarse tanta dosis como sea necesaria para el adecuado control del dolor siempre que no aparezcan efectos secundarios que hagan aconsejable una reducción de dosis o una rotación de opioide, con especial precaución en pacientes ancianos, con debilidad o insuficiencia renal. Para la administración transdérmica se dispone del fentanilo y la buprenorfina que se recambian cada 72 horas, excepto en fumadores y pacientes con fiebre, donde se debe cambiar cada 48 horas. Como medicación de rescate se usa el citrato de fentanilo oral transmucoso o intranasal (pefent). Las dosis de rescate deben individualizarse y titularse en cada paciente. La rotación de opioides está indicada en caso de persistir dolor no controlado o presencia de efectos secundarios intolerables con una dosis adecuada de un opioide. Para ello hay que establecer la dosis equianalgésica según tabla de conversión, empezar con el nuevo opioide al 50% de la misma y titular hasta obtener analgesia adecuada.

5. Medicación adyuvante o coanalgésica

Es aquella que tiene indicaciones distintas a las analgésicas pero que en determinadas condiciones de dolor actúan mejorando la respuesta analgésica. Los hay que incrementan la analgesia, como AINES, bifosfonatos y calcitonina (en dolores óseos), corticoides (en dolor óseo, compresión espinal, metástasis óseas, disnea e hipercalcemia), antidepresivos tricíclicos, anti-convulsivantes (en dolor neuropático) y analgésicos locales por vía sistémica. No deben ser retirados si se precisa subir escalón analgésico (Tabla 3).

6. Tratamiento no farmacológico

El manejo del dolor incluye, además de los fármacos, otras opciones como aplicación de calor (diatermia, ultrasonidos), frío, tracción, estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS), electroanalgesia espinal transcutánea, acupuntura, reflexología, Reiki, terapias psicológicas, relajación y musicoterapia, terapia grupal o familiar, modificación de hábitos de vida e intervención psicosocial, radioterapia y quimioterapia paliativas. Las técnicas invasivas se indican en caso de dolor refractario a dosis máximas de opioides y consisten en bloqueos nerviosos periféricos y tronculares (infiltraciones, bloqueos de cabeza y cuello, y torácicos o abdominales), bloqueos centrales (epidural, intratecal) y bloqueo del sistema nervioso simpático (ganglio estrellado o celíaco).

TABLA 2. Medicación analgésica: opioides potentes.

| Fármaco | Dosis de inicio | Aumento de dosis | Notas |
|---|---|--|---|
| Morfina (MFN) de acción rápida (10-20 mg) | 5-10 mg/4 h (doblar dosis a media noche) | Añadir las dosis extra (DE) requeridas las últimas 24 h | No doblar dosis nocturna si dosis total > 90 mg |
| MFN de acción prolongada (5, 10, 15, 30, 60 o 100 mg cada 12 o 24 h) | Dividir en 2 tomas la dosis total previa de MFN de acción rápida | Incremento del 50% de la dosis total cada 48 h | Añadir MFN de acción rápida o fentanilo transmucoso si dolor disruptivo. La MFN no tiene techo terapéutico, solo sus efectos secundarios (somnia, delirio, diaforesis, náuseas/vómitos) |
| MFN parenteral (ampollas 10 mg/1 ml o 40 mg/2 ml) | 4 mg/20 min iv o im hasta conseguir alivio o toxicidad. 0.8-10 mg/h sc | Dosis de alivio obtenida previa/4 h | |
| Fentanilo (FNT) de acción rápida oral (citrate de FNT transmucoso 200, 400, 600, 800, 1200, 1.600 µg) | Para dolor disruptivo inicio de 200 o 400 y repetir cada 10 minutos | | Efecto analgésico a los 5-10 minutos |
| Fentanilo de acción rápida parenteral (ampollas 0,05 mg/ml 3 ml) | 300 µg/24 h sc o iv con DE de 25 µg | | Produce menos estreñimiento que la MFN. Equivalencia: 100 µg FNT=10 mg de MFN |
| Fentanilo de acción prolongada transdérmica (parches de 25, 50, 75 o 100 µg/h) | 25 µg cada 72 h con DE de MFN VO o FNT transmucoso. En pacientes que tomaban MFN, convertir la dosis diaria en FNT, dividir por 24 y dar el parche con la dosis más cercana | Incrementar en 25 µg a las 48 h si se han precisado más de 3 DE | Indicado en pacientes con disfgia, mal cumplimiento de morfina oral o estreñimiento. Aplicar cada parche en zona de piel distinta. |
| Buprenorfina oral (comprimidos 0,2 mg) | 0.2-0.4 mg/6-8 h sublingual | | Agonista parcial de receptores µ con efecto techo. A dosis elevadas (> 10 mg/día) puede aparecer antagonismo con la MFN |
| Buprenorfina parenteral (amp. 0,3 mg/1 ml) | 0,3-0,6 mg/6-8 h | | |
| Buprenorfina transdérmica (parches 35, 52,5 y 70 µg/h) | 1 parche de 35 µg con DE de 0,2 mg sublingual | Aumentar dosis del parche siguiente si precisa > 3 comp. SL al día | El parche se puede cortar para ajustar dosis personalizada. Equivalencia: 35 µg de buprenorfina = 30-60 mg de MFN oral. |
| Oxicodona (comprimidos 10, 20, 40, 80 mg vía oral) | 10 mg/12 h subiendo 25-50% cada 24 h | | |
| Hidromorfona (cápsulas 4, 8, 16, 24 mg vía oral) | 2-4 mg/12 h | | 4 mg equivalen a 30 mg de morfina |
| Tapentadol (comprimidos 25, 50 100, 150, 200, 250 mg vía oral) | 50 mg/12 h | Incrementos de 50 mg/12 h cada 3 días | |

Disnea

1. Definición y causas

Síntoma muy frecuente en el CP avanzado, estando presente en algún momento de la enfermedad en el 65% de los casos, produciendo un impacto muy importante sobre la calidad de vida y causa muy común de asistencia a Urgencias en estos pacientes. Además, puede contraindicar tratamientos como quimio o radioterapia. Las causas de la disnea en el CP avanzado son:

- Afectación directa del pulmón (por restricción u ocupación de las vías principales).
- Afectación indirecta (neumonía obstructiva, derrame pleural, fistulas a vía aérea).
- Complicaciones derivadas de los tratamientos aplicados.
- Comorbilidad asociada (EPOC, malnutrición) y
- Complicaciones respiratorias asociadas (embo-lismo pulmonar, infecciones, etc.).

El manejo de la disnea del paciente con CP avanzado debe empezar por valorar si es un cuadro de

| TABLA 3. Medicación coanalgésica. | | | | |
|--|---------------|---|--|--|
| Fármaco | | Indicación | Dosis | Notas |
| Antidepresivos (amitriptilina, clorimipramina, imipramina) | | Dolor neuropático o depresión subyacente | Inicio 10-25 mg en dosis única nocturna, hasta 50-150 mg/8 h | |
| Anticomiciales | Gabapentina | Dolor neuropático | 300 mg en dosis única nocturna hasta 1.200-2.400 mg/24 h en 3 tomas | Amplio margen terapéutico, escasos efectos secundarios y ahorrador de opioides |
| | Pregabalina | Dolor neuropático | 150-300 mg/24 h en 3 tomas | |
| | Carbamazepina | Dolor neuropático paroxístico | 200-400 mg/12 h | |
| | Lamotrigina | Dolor neuropático central | 200-400 mg/día | |
| Benzodiacepinas | Clonazepam | Dolor neuropático y ansiedad | 0,5 mg/24 h hasta 3-6 mg/día | |
| | Midazolam | Dolor agudo por crisis de pánico | 5-10 mg/sc | |
| Estimulantes (metilfenidato) | | Somnolencia por opioides. Astenia | 5 mg/día, subir 5 mg hasta 10-30 mg/día | |
| Bifosfonatos: zoledronato, pamidronato | | Dolor óseo por metástasis o hipercalcemia | Zoledronato 4 mg iv/21-28 días. Pamidronato 90 mg/21-28 días. Dosis única en hipercalcemia tumoral | |
| Agonistas GABA: baclofeno | | Dolor neuropático | 10-25 mg/8 h | |
| Esteroides: dexametasona | | Dolor por infiltración o compresión nerviosa, hipertensión intracraneal, compresión medular o dolor nociceptivo de cualquier origen | 2 a 8 mg/6, 12 o 24 h | Bolus iniciales de 20-40 mg pueden ser efectivos |

disnea reversible que pueda ser tratable o irreversible. En el segundo caso se pueden tomar dos conductas: tratamiento sintomático y/o sedación.

2. Medidas generales

Transmitir seguridad al enfermo y familiares, hacer que el paciente esté en un ambiente tranquilo, que esté continuamente acompañado, sobre todo por las noches. Limitar su actividad según progresa la enfermedad y evitar aquellas causas que pueden precipitar las crisis de disnea (estreñimiento, ingesta de alimentos, fiebre, inhalación de humos, vapores o gases, etc.). Cuando exista una causa reversible se tratará según su etiología (infección, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca, derrame pleural, anemia, fiebre, etc.). La oxigenoterapia se considera beneficiosa como medida paliativa especialmente en pacientes con CP

avanzado y enfermedad crónica de la vía aérea subyacente y como medida psicológica para paciente y familiares.

3. Fármacos

Los esteroides (prednisona 10-40 mg/24 h o dexametasona 4-16 mg/24 h) se usan en el CP avanzado sin EPA no neoplásica subyacente en caso de broncoespasmo, linfangitis carcinomatosa, síndrome de vena cava superior, neumonitis post-radio-terapia y tumores obstructivos de la vía respiratoria. Los broncodilatadores inhalados (beta2 agonistas y anticolinérgicos) se usan cuando el paciente con CP avanzado padece una broncopatía crónica obstructiva que puede estar agravada por este en un intento de mejorar los posibles broncoespasmo e hipoxia subyacentes. En cuanto al tratamiento sintomático

TABLA 4. Técnicas de permeabilización bronquial.

| Tipo de obstrucción | Endoluminal | | Extrínseca | Mixta | |
|--------------------------|-----------------------|------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| | Obstrucción bronquial | Hemoptisis | Obstrucción bronquial | Obstrucción bronquial | Hemoptisis |
| Láser | + | + | - | + | + |
| Electrocauterio | + | + | - | + | + |
| Argón-plasma coagulación | + | + | - | + | + |
| Crioterapia | + | + | - | + | + |
| Terapia fotodinámica | +/- | - | - | +/- | - |
| Braquiterapia | + | - | + | + | - |
| Desobstrucción mecánica | + | + | - | + | + |
| Broncoscopia rígida | + | + | + | + | + |
| Dilatación con balón | +/- | - | + | +/- | - |
| Stent | + | - | + | + | - |

cuando la causa es irreversible el objetivo principal es romper el círculo vicioso taquipnea-ventilación ineficaz-ansiedad-taquipnea. Las benzodiazepinas no actúan sobre el mecanismo de la disnea, pero se indican por su efecto ansiolítico. Se puede empezar con diazepam oral (5-10 mg/8-12 h), midazolam por vía s.c. (5-10 mg/24 h) o intravenosa (de elección en las crisis de pánico respiratorio). Cuando las medidas previas no solucionan la disnea, se indican los opioides, que producen una mejoría en la sensación subjetiva de disnea por disminución de la frecuencia respiratoria, la sensibilidad del centro respiratorio a la hipercapnia y el consumo de oxígeno. Se puede utilizar dihidrocodeína (dosis de inicio 60 mg de liberación retardada cada 12 h), aunque la más usada es la morfina. La dosis de inicio es de 2,5-5 mg de liberación rápida vía oral/4 h (se puede doblar dosis por la noche) e ir subiendo dosis hasta conseguir el efecto deseado. Posteriormente, la dosis total diaria utilizada puede administrarse cada 12 horas con presentaciones de liberación sostenida. No se recomienda el uso por vía inhalatoria por posible broncoespasmo por liberación de histamina. En pacientes que ya tomaban previamente morfina para tratamiento del dolor, se aconseja aumentar la dosis hasta un 50% y si experimentan crisis de disnea se recomienda administrar una dosis extra de morfina SC equivalente a un 50% de la dosis que toma cada 4 horas o citrato de fentanilo transmucoso (200-600

mg). El fentanilo nebulizado (25-100 µg) debe ser utilizado cuando las otras vías de administración se hayan agotado y con una nebulización previa de broncodilatadores. La clorpromazina (25 mg vía oral nocturna) puede añadirse a los opioides como tratamiento adyuvante. Tiene efecto ansiolítico y sedante y puede actuar directamente sobre el nivel de percepción de la disnea.

Obstrucción tumoral de la vía aérea

Acontece en más del 30% de los CP avanzados. De forma general, la obstrucción de vía aérea proximal es más indicación de técnicas endobronquiales y la distal de radioterapia externa o braquiterapia. El tratamiento endoscópico paliativo mejora la disnea y la tos provocadas por la obstrucción maligna de la vía aérea proximal y evita la hemoptisis, insuficiencia respiratoria y atelectasia o neumonitis postobstructiva que ponen en peligro de forma inminente la vida del paciente. La obstrucción proximal se beneficia de una broncoscopia terapéutica con desobstrucción mecánica, ablación tumoral, dilatación con balón y colocación de prótesis. Las técnicas ablativas incluyen el láser, electrocauterio, argón-plasma coagulación, crioterapia, terapia fotodinámica y braquiterapia (Tabla 4). La evidencia actual demuestra que estas técnicas conllevan un alivio rápido de la disnea, la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes con CP avanzado y obstrucción traqueobronquial.

Tos

1. Definición y medidas generales

Síntoma frecuente (hasta 80% de casos) y molesto para los pacientes con CP, siendo en ocasiones el primer síntoma en aparecer. El manejo es sintomático excepto cuando sea provocada por situaciones intercurrentes (broncoespasmo, infecciones, toxicidad por terapias, derrame pleural, obstrucción traqueobronquial tumoral, toxicidad por terapias, etc.). Como medidas generales se considera ofrecer una explicación al paciente de las causas de su tos, evitar causas externas desencadenantes; evitar humos, olores fuertes, detergentes u otros irritantes ambientales, adecuada hidratación, humidificar el ambiente, inhalación de vapores o suero salino para fluidificar las secreciones y técnicas de drenaje bronquial postural o con fisioterapia respiratoria en caso de secreciones copiosas.

2. Fármacos

Los antitusígenos pueden ser de dos tipos, los no narcóticos (dextrometorfano, 10-30 mg/4-8 h vo), que carece de los efectos analgésico, narcótico y depresor del SNC) y los opioides, representados por la codeína y la morfina. La codeína es la más ampliamente usada. Si el paciente no puede expectorar por estar muy debilitado, habrá que valorar la necesidad de usar hioscina subcutánea (0,5-1 mg/6-8 h) para reducir las secreciones respiratorias.

Metástasis óseas

1. Definición

Su presencia supone un estadio avanzado de la enfermedad por lo que requerirá paliación de síntomas con toda seguridad. La inflamación y elevación del periostio es la causa más frecuente del dolor. El primer objetivo en esta situación es el control del dolor que debe obtenerse mediante analgésicos y, una vez conseguido este, se debe controlar la inflamación ósea. En la actualidad, el manejo incluye una terapia que incluya radioterapia y bifosfonatos, junto con corticoides y analgesia adecuadas.

2. Radioterapia

Es la terapia no farmacológica de elección, con porcentajes elevados de reducción del dolor. La dosis

de 8 Gy en fracción simple es igualmente efectiva y coste-efectiva que mayores dosis fraccionadas.

3. Bifosfonatos

El pamidronato (90 mg iv cada 4 semanas) y el ácido zoledrónico (4 mg iv en dosis única) previenen la reabsorción ósea, reduciendo frecuencia de fracturas patológicas, compresión medular, dolor óseo e hipercalcemia.

4. Cirugía

La cirugía profiláctica se indica en caso de metástasis en huesos largos (sobre todo fémur) o de carga en pacientes con expectativa de vida superior a 4 semanas, que tengan una metástasis lítica bien definida que afecte a más del 50% de la cortical. Las técnicas de cifoplastia para fracturas vertebrales metastásicas que causen dolor han demostrado reducir de forma eficiente dicho síntoma.

Metástasis cerebrales

1. Definición

El CP es el origen más frecuente de las metástasis cerebrales y ocurren en el 20-40% de los casos, generalmente con deterioro clínico importante y rápido. Las cuatro opciones de tratamiento paliativo son las siguientes:

2. Corticoides

Mejoran clínica neurológica durante máximo un mes, a base de dexametasona, a dosis de 16 mg al día.

3. Radioterapia cerebral

Se indica en caso de presencia de 5 o más metástasis. La dosis es de 30 Gy en 10 fracciones.

4. Radiocirugía estereotáxica

Sistema de fijación y radiación convergente desde varios planos para actuar, dejando indemne la periferia de la lesión. Se indica como terapia inicial en paciente no candidato a cirugía, con 1 a 3 lesiones metastásicas.

5. Cirugía

Se indica en caso de metástasis cerebral única accesible mayor de 3 cm, en paciente con buena capacidad funcional, con edema cerebral importante y síntomas neurológicos.

Compresión medular

1. Definición

Presencia de dolor a nivel espinal, deterioro neurológico o disfunción de esfínteres junto con datos radiológicos de afectación del saco dural o sus componentes (médula espinal o cola de caballo).

2. Corticoides

Se indican en caso de sospecha clínica incluso antes de confirmación radiológica, con dexametasona a dosis elevadas, de 96 mg IV diarios durante 14 días.

3. Radioterapia

Tratamiento de elección, a dosis de 30 Gy en 10 fracciones.

4. Cirugía

Indicada cuando la compresión causa inestabilidad de la médula espinal o existe retropulsión ósea. Siempre asociada a radioterapia.

Síndrome de vena cava superior (SVCS)

1. Definición

Aparece en el 10% de los cánceres de pulmón derecho, siendo causado por el propio tumor, por adenopatías metastásicas o trombosis *in situ*. Cursa con congestión de venas colaterales de cuello, cara, pared anterior torácica y brazo derecho, disnea, cefalea y cianosis, implicando un deterioro de la calidad de vida del paciente muy importante por lo que exige un abordaje lo más precoz posible (es considerado como urgencia en el CP), aunque cuando la clínica y estado del paciente lo permitan, es muy recomendable llegar al diagnóstico histológico antes de iniciar el tratamiento.

2. Medidas generales

Elevar el cabecero de la cama, diuréticos de asa y corticoides forman parte del tratamiento inicial, aunque estos últimos cada vez tienen menos indicación según la literatura existente, pudiendo dificultar el diagnóstico histológico.

3. Quimioterapia

De elección como inicio de tratamiento en el CP microcítico.

4. Radioterapia

En caso de CP no microcítico consigue controlar el 63% de casos, existiendo un 19% de recidivas.

5. Stents vasculares

La colocación de stents de VCS previa angioplastia y tratamiento fibrinolítico local si existe trombosis endoluminal, consigue una tasa de respuesta de un 95%, incluso en pacientes en los que falla la radioterapia. Además, pueden ser colocados en pacientes con importante afectación respiratoria. El paciente tiene que estar anticoagulado y antiagregado, sin existir evidencia actual de cuánto prolongarlas.

Hemoptisis

1. Definición

Es el síntoma inicial del 10% de casos y se presenta en el 20% del curso clínico del paciente con CP, pudiendo ser la causa de la muerte en el 3%. El manejo dependerá de su intensidad.

2. Hemoptisis leve o expectoración hemoptoica

Se suele controlar de forma conservadora, con reposo, antitusígenos (dextrometorfano; 10-30 mg/4-8 h o codeína; 30-60 mg/6-8 horas) y antifibrinolíticos (ácido tranexámico 1 g vía oral cada 8 horas).

3. Hemoptisis moderada

Si las medidas iniciales no son efectivas, se recurrirá al tratamiento endoscópico. La fibrobroncoscopia es la técnica diagnóstica de elección pues permite localizar el origen del sangrado y el tipo de lesión que la causa para decidir otras terapias. Además, es una exploración terapéutica porque permite hacer estas técnicas:

- Medidas locales, como instilación de suero frío y adrenalina, taponamiento con el broncoscopio u oclusión con catéter con globo hinchable del bronquio sangrante.
- Laser, electrocauterio, coagulación por argón-plasma, crioterapia o braquiterapia endobronquial sobre lesiones causantes.

Otras técnicas no endoscópicas incluyen la radioterapia externa y la embolización terapéutica de la arteria bronquial sangrante previa identificación de esta con arteriografía bronquial.

4. Hemoptisis masiva

Situación de extrema gravedad con elevada mortalidad. Requiere asegurar la vía aérea mediante intubación con tubo orotraqueal y mantener una adecuada oxigenación. En caso de superar la fase inicial, se harán las técnicas endoscópicas o no endoscópicas según la causa del sangrado.

Fístula de vía aérea a esófago

Situación que aparece en el 15% de CP traqueales, con importante deterioro del paciente por infecciones respiratorias de repetición y malnutrición. El manejo requiere la colocación de una prótesis metálica autoexpandible a nivel esofágico asociado y otra a nivel traqueal, lo que consigue mejoría clínica de calidad de vida y de supervivencia. Se debe colocar en primer lugar la prótesis traqueal para evitar la compresión de vía aérea provocada por la esofágica.

Derrame pleural (DP)

1. Definición

El DP sintomático aparece en el 25% de los cánceres de pulmón.

2. Toracocentesis evacuadora

Es el primer paso a realizar para comprobar el alivio de la disnea y la velocidad de reaparición. Si el pulmón está atrapado después de la evacuación del DP, el alivio de la disnea puede ser mínimo o inexistente. Hacer toracocentesis seriadas no estaría indicado en pacientes con buen estado general (Karnofsky > 30) por la alta tasa de recurrencia y las posibles complicaciones de repetir la técnica (empiema o neumotórax).

3. Pleurodesis química

Consiste en la instilación de una sustancia esclerosante en la pleura previo drenaje de la cavidad pleural. Se puede hacer por medio de un tubo de drenaje torácico, pleuroscopia o videotoracoscopia. El talco es el agente sinfisante más usado con efectividad del 95%, con alternativas como tetraciclinas, bleomicina, doxiciclina y minociclina. Los candidatos ideales para esta técnica son aquellos que tras toracocentesis previa presenten reexpansión pulmonar, en ausencia de atrapamiento aéreo y/u obstrucción bronquial.

4. Drenaje pleural tunelizado permanente

Catéter flexible con una porción fenestrada distal que se introduce en la cavidad pleural y un tramo subcutáneo, con una porción exterior conectada a una válvula que el paciente o el familiar conecta a un tubo o recipiente, recogiendo el líquido. Mejora la calidad de vida y disnea en pacientes que precisan toracocentesis repetidas. El candidato para esta técnica sería en caso de pleurodesis química fallida o cuando existe pulmón atrapado, que contraindica esta última.

5. Derivación pleuroperitoneal o decorticación pleural

En casos seleccionados cuando fallan las técnicas anteriores en pacientes con buen estado general y pronóstico vital largo.

6. Terapia sistémica

Quimioterapia en el CP microcítico, linfomas o Ca de mama. Radioterapia en caso de adenopatías metastásicas de CP microcítico o linfomas.

MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TERMINAL

Normativa y principios éticos

La Ley de la Sanidad Española (BOE 102, 29 de abril de 1986, páginas 15.209-15.210) dicta literalmente lo siguiente: "Todo enfermo tiene derecho a que se le dé, en términos comprensibles, a él y a sus familiares o allegados, información completa y continuada, verbal o escrita sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas del tratamiento". De la misma forma, el enfermo puede rehusar esta posibilidad y tiene derecho a no ser informado, si así lo expresa.

Los principios éticos que deben regir la práctica clínica y la investigación, independientemente de la referencia cultural, moral o ética de cada individuo, son:

- No maleficencia: consiste en el respeto a la vida, a la salud, a la integridad física y a la evolución natural de las personas. El encarnizamiento terapéutico (aplicación de medidas desproporcionadas que no reportan beneficio) incumple este principio.
- Justicia: todas las personas tienen igual dignidad y merecen igual consideración y respeto.

- **Autonomía:** el paciente tiene derecho a decidir. Es imprescindible contar con el criterio del paciente, quien para poder decidir ha de estar correctamente informado. La falta de confidencialidad y la "conspiración de silencio" atentan contra este principio.
- **Beneficencia:** exigencia ética de que los profesionales pongan sus conocimientos y su dedicación al servicio del enfermo para hacerle el bien.

Para lograr una buena atención al paciente son fundamentales la información y la comunicación. En nuestro ámbito cultural, lo más frecuente es que los familiares se opongan frontalmente a que el enfermo reciba información sobre su diagnóstico y situación, lo cual genera dificultades en la relación médico-paciente-familia. Es necesario cambiar esta dinámica de "conspiración de silencio", convenciendo a los familiares de que el conocimiento de la verdad repercute positivamente en el bienestar psicológico del paciente, ya que le permite establecer una relación más abierta y descargar sus sentimientos. Mentir al paciente implica negarle el derecho a decidir sobre sí mismo al final de su vida, eliminando la posibilidad de poner en orden sus asuntos pendientes, resolver conflictos, dictar voluntades o despedirse. La información debe darse de forma progresiva y suavizada ("verdad soportable"), lo cual ayuda a asimilar la verdad por parte del paciente y su entorno. También hay que considerar la comunicación no verbal (actitud del informador, posición que adopta, gestos, contacto físico, mirada a los ojos y la elección de un marco íntimo y confortable complementan y acentúan la expresión verbal).

Medidas finales

La actitud terapéutica, una vez superada la fase de terapia con intención curativa, hace que entremos en la fase paliativa, en la que prima el mantenimiento de la calidad de vida. Al avanzar, la enfermedad llega a la fase agónica en la que el tratamiento se reorientará para garantizar una "muerte digna" sin agresividades injustificadas. Una situación que ocurre con frecuencia es decidir dónde debe morir un paciente. Cuando se plantea esta pregunta, la mayoría de las personas responden que en su casa. El domicilio facilita la presencia continuada de familiares, es un medio conocido, lo cual da seguridad y proporciona mayor intimidad que el hospital. Para estos casos se requiere un equipo de atención primaria con infraestructura y capacitación

profesional adecuados, siendo deseable la existencia de equipos especializados en CuPa domiciliarios que sirven de apoyo a los familiares y a los profesionales sanitarios. Cuando el enfermo prefiere el hospital o la familia no puede o no quiere asumir los cuidados finales, está justificada la hospitalización, a ser posible en una unidad de CuPa.

Independientemente del lugar elegido, llegados a esta situación el tratamiento farmacológico debe simplificarse al máximo, empleando solo medicamentos de utilidad inmediata. La vía oral de administración puede estar limitada, por lo que será necesario un cambio de vía de administración (subcutánea o rectal recomendables). La nutrición e hidratación artificiales no están indicadas. Los cambios posturales pueden espaciarse e incluso suspenderse. Los síntomas fundamentales en esta fase pueden controlarse en el domicilio. El dolor y la disnea con opioides mayores, el delirium con neurolepticos o midazolam y los estertores con escopolamina o con N-butilbromuro de hioscina, todos ellos por vía subcutánea de forma intermitente o en administración continua mediante infusores.

Sedación paliativa y en la agonía

1. Definición

La sedación paliativa consiste en la administración deliberada de fármacos, en las dosis y combinaciones requeridas, para reducir la consciencia de un paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso, para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito o delegado. Un síntoma refractario es aquel que no puede ser adecuadamente controlado a pesar de los intensos esfuerzos para hallar un tratamiento tolerable en un plazo de tiempo razonable, sin que comprometa la conciencia del paciente. La sedación en la agonía será tan profunda como sea necesario para aliviar un sufrimiento intenso, físico o psicológico, en un paciente cuya muerte se prevé muy próxima, y con su consentimiento explícito, o el de su representante o familiares, cuando el paciente no es capaz de otorgarlo. Se trata de una sedación primaria (buscada como finalidad) y continua (sin periodos de descanso), que puede ser superficial o profunda. Su objetivo final es proteger al paciente frente al sufrimiento físico y sobre todo psíquico que no puede conseguirse sin disminuir su nivel de conciencia.

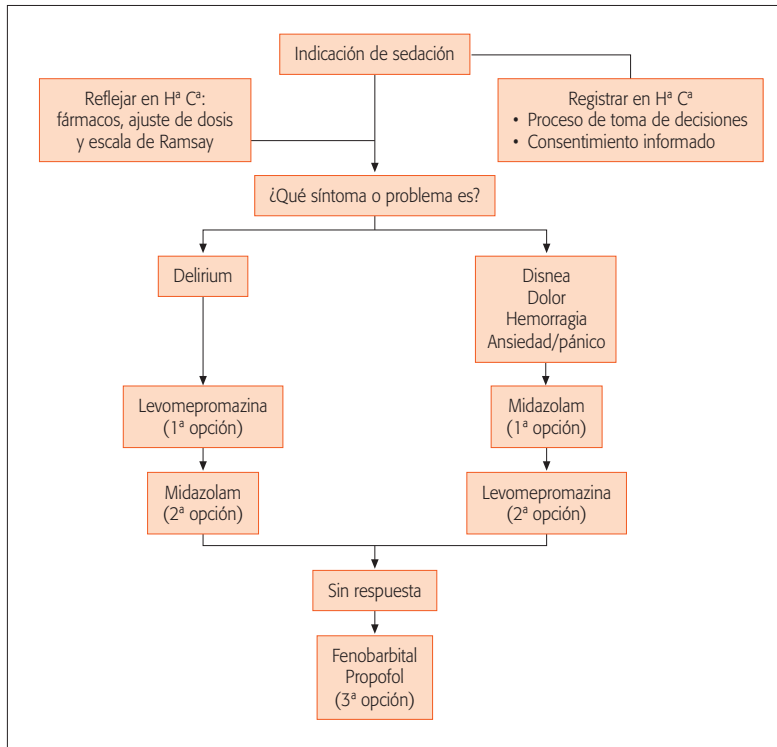


Figura 2. Algoritmo de tratamiento en sedación en la agonía.

2. Indicaciones

Se considerará esta actitud cuando concurren en un paciente síntomas físicos intensos, penosos y sin una respuesta a los tratamientos específicos que sean suficientes para mantener una calidad de vida aceptable. Son condiciones indispensables para su aplicación:

- Que exista la indicación clínica.
- Consentimiento informado del paciente.
- Si el paciente no es capaz, y no hay conocimiento de su voluntad previa al respecto (testamento vital, etc.), consentimiento de la familia o responsable legal.
- Si es una situación urgente con un enfermo incapaz, sin conocerse su voluntad previa, y la familia no está presente, decidirá su médico responsable.

El paciente, en cuyo caso sea previsible que se presente un cuadro clínico subsidiario de sedación, debe ser previamente informado, con el fin de conocer y/o documentarse acerca de su aceptación o rechazo. Es necesario que todo el proceso de toma de decisiones quede registrado en la historia clínica del paciente de manera que sea accesible a todos aquellos que vayan a tratar al paciente.

3. Fármacos (Fig. 2)

La medicación para controlar los síntomas que aparezcan en la fase agónica se debe mantener hasta el final, simplificándola lo más posible, manteniendo los analgésicos y siempre bajo supervisión directa del personal sanitario. De forma general, se recomienda mantener la vía oral el mayor tiempo posible y cuando no sea posible, utilizar como elección, la vía subcutánea, que permite la administración de fármacos y líquidos (hipodermocclisis) y su manejo es más fácil que la vía intravenosa en el domicilio. De forma general, las benzodiacepinas de acción rápida son los fármacos de elección salvo que exista delirium refractario donde se indican los neurolepticos (levomepromazina). La dosis de inducción es la dosis total con la que se alcanza el nivel de sedación adecuado, que se suele medir mediante la escala de Ramsay (Tabla 5). La dosis de rescate es aquella dosis "extra" que se emplea en caso de agitación o reagudización del síntoma refractario que motivó la sedación. Los rescates deben hacerse con el mismo fármaco que la inducción para poder medir la dosis total diaria que resulta de la suma de las dosis pautadas más

TABLA 5. Escala de Ramsay.

| | |
|------|---|
| I. | Agitado, angustiado. |
| II. | Tranquilo, orientado y colaborador. |
| III. | Respuesta a estímulos verbales. |
| IV. | Respuesta rápida a estímulos dolorosos/presión glabellar. |
| V. | Respuesta perezosa a estímulos dolorosos/presión glabellar. |
| VI. | No respuesta. |

los rescates necesitados en 24 horas. Los fármacos más usados son:

- Midazolam (ampollas 5 mg/5 ml y 15 mg/3 ml): benzodiacepina hidrosoluble apta para la vía SC con inicio de acción en 5 minutos y vida media de 2-5 horas. Dosis máxima de 160-200 mg/día. Dosis de inducción de 5 mg en bolo o 0,4-0,8 mg/h en infusor continuo vía SC y 1,5 a 3,5 mg cada 5 minutos vía IV.
- Levomepromazina (ampollas de 25 mg/ml): fenotiazina con acción antipsicótica, analgésica, antiemética y sedante. Vida media de 15-30 horas. Dosis máxima de 300 mg/día. La dosis de inducción vía SC es de 12,5-25 mg en bolos o 100 mg/24 h en infusión continua, con rescates de 12,5 mg.
- Propofol (vial 10 mg/ml): anestésico general de acción ultracorta, solo por vía IV cuando fallan midazolam y levomepromazina. Inicio de acción en 30 sg, duración de 5 minutos y vida media de 40 minutos. No usar junto con benzodiacepinas y neurolepticos. Dosis de inducción de 1-1,5 mg/kg IV en 1-3 minutos o 1-2 mg/kg/h en infusión continua, con rescates del 50% de la dosis de inducción.
- Fenobarbital (ampollas de 200 mg/ml): barbitúrico de acción prolongada. Vida media de 50-150 h administrado vía parenteral. Antes de iniciar su administración es necesario suspender las benzodiacepinas y los neurolepticos, y reducir los opioi-

des al 50%. Por vía SC o IM la dosis de inducción es 100-200 mg con rescates de 100 mg o 600 mg/24 h en infusión continua.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2014. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: www.seom.org
2. Ford DW1, Koch KA, Ray DE, Selecky PA. Palliative and end-of-life care in lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013; 143(Suppl): e498S-512S
3. Porta J, et al. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Madrid: Aran; 2004.
4. Cía Ramos R, et al. Cuidados paliativos. Proceso asistencial integrado. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2007.
5. Boceta Osuna J, et al. Sedación paliativa y sedación terminal: orientaciones para la toma de decisiones en la práctica clínica. Documento de apoyo del Proceso asistencial integrado en cuidados paliativos. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2005.
6. National Cancer Institute. Planificación del cuidado de transición. (PDQ): supportive care. Disponible en: <http://www.cancer.gov>.
7. Doyle D, Hanks Gwc, Mac Donald N. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1993.
8. Kelley AS, Morrison RS. Palliative Care for the Seriously ill. *N Engl J Med*. 2015; 373: 747-55.
9. González Barón M. *Tratado de Medicina Paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer*. Ed. Panamericana; 1995.
10. Benítez del Rosario MA, Salinas Martín A. *Cuidados Paliativos y Atención Primaria. Aspectos de Organización*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 2000.
11. García Polo C. Cuidados paliativos en el paciente respiratorio terminal. *Neumosur*. 2007; 19: 91-108.
12. SIGN. Control of pain in adults with cáncer. November 2008. A national clinical guideline
13. Expósito Hernández J, et al. Cáncer de pulmón. Proceso asistencial integrado. (2^o Ed.) Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2014.
14. Redondo Moralo MJ, et al. Síntomas respiratorios en cuidados paliativos. *Aten Primaria*. 2006; 38(Supl 2): 38-46
15. SIGN. Management of lung cáncer. A national clinical guideline. February 2014.

Enfermedades por agentes inorgánicos. Neumoconiosis. Mesotelioma

A.M. Escribano Dueñas, J.M. Vaquero Barrios

La explotación del subsuelo terrestre como fuente de recursos ha sido una constante en la historia de la humanidad. Durante la extracción del mineral, en su procesado y elaboración, se genera un polvo inorgánico que, al inhalarse, produce diferentes entidades patológicas (neumoconiosis), que se denominan y comportan de un modo característico según la sustancia causante⁽¹⁾ (Tabla 1).

NEUMOCONIOSIS

Las enfermedades pulmonares debidas a la inhalación del amianto, la sílice y otros silicatos constituyen las neumoconiosis de mayor prevalencia. En general, una vez instauradas presentan escasas posibilidades terapéuticas y, sin embargo, pueden ser evitables si se aplican las medidas de prevención adecuadas.

Silicosis

Se desencadena por la inhalación y depósito de partículas de sílice, provocando la producción de tejido colágeno y afectando al parénquima pulmonar de forma difusa. Están expuestos los mineros y los trabajadores de las industrias que emplean este mineral⁽²⁾ (cerámica, alfarería y ladrillos).

La silicosis se ha dividido tradicionalmente en 3 grandes grupos: crónica, subaguda y aguda. La silicosis crónica se clasifica en las formas simple y complicada, de acuerdo con la presentación radiológica. La Organización Internacional del Trabajo (OIT) edita una guía para su interpretación y clasificación (ILO)⁽³⁾.

La **silicosis simple** se caracteriza por la presencia de nódulos redondeados pequeños que, habitualmente, aparecen primero en los lóbulos superiores y, posteriormente, en todos los campos pulmonares. Suele detectarse mediante pruebas radiológicas, dado que por sí misma no determina ningún tipo de patología respiratoria; si existiese, es más probable que se deba a la coexistencia de otra patología, como la EPOC. Por lo general, la silicosis simple no progresa al interrumpir la exposición y se puede garantizar que el trabajador expuesto no sufrirá ninguna discapacidad funcional.

Se estima que hay una **silicosis complicada** cuando los nódulos de la radiología torácica tienen un diámetro superior a 1 cm (masas conglomeradas). Estas aumentan lentamente de tamaño a lo largo de varios años⁽²⁾. Como factores de riesgo de esta entidad, se encuentran los niveles altos de exposición al polvo y coexistencia de otra neumopatía como la tuberculosis. Los síntomas son disnea, tos y expectoración. Las pruebas de la función pulmonar demuestran un patrón restrictivo, con una disminución de la distensibilidad pulmonar. La alteración en el equilibrio ventilación-perfusión da lugar a una hipoxemia progresiva y esta, a su vez, al desarrollo de hipertensión pulmonar.

La **silicosis aguda** se presenta como una insuficiencia respiratoria de rápida progresión donde se demuestra una disminución importante tanto de los volúmenes pulmonares como de la capacidad de difusión.

TABLA 1. Enfermedades causadas por la inhalación de polvos inorgánicos.

| Enfermedad | Sustancia implicada |
|----------------------------|---|
| EPOC | Sílice, carbón, cadmio, asbesto, cobalto, aluminio |
| Neumoconiosis | Sílice, carbón, caolín, talco, pizarra, hierro, berilio |
| Granulomatosis pulmonar | Berilio |
| Fibrosis intersticial | Sílice, asbesto, cobalto |
| Cáncer de pulmón | Sílice, asbesto, cobalto |
| Mesotelioma pleural | Asbesto |
| Afectación pleural benigna | Asbesto |

El diagnóstico se realiza por la historia laboral y las técnicas de imagen (clasificación ILO)⁽³⁾.

Neumoconiosis de los trabajadores del carbón

En 1942, el Comité de Enfermedades Pulmonares Industriales del *Medical Research Council of Great Britain* acuñó el término neumoconiosis de los trabajadores del carbón, como consecuencia de la observación del Dr. Gough de una enfermedad con unas características radiológicas similares a las de la silicosis entre los trabajadores dedicados al transporte de carbón que tenían una mínima exposición a sílice. Aunque la exposición más intensa ocurre durante los procesos de extracción y procesamiento, también están expuestos los trabajadores que realizan labores de transporte y depósito de polvo de carbón en las centrales térmicas, industria siderúrgica, baterías de *cok*, industria química e incluso en venta y uso doméstico⁽⁴⁾.

El riesgo de contraer la enfermedad se relaciona con las características del polvo inhalado, del tiempo de exposición y factores individuales. La exposición y el depósito de polvo de carbón y sílice en los alveolos, activa los mecanismos que conducen a un aumento de la fibrogénesis, de forma similar a la silicosis. La fibrosis masiva progresiva (FMP) sería una lesión formada por la conglomeración de nódulos con un diámetro igual o superior a 20 mm, que se localizan predominantemente en las regiones apicoposteriores de los lóbulos superiores o en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores y su disposición puede ser asimétrica.

Al igual que la silicosis, están las **formas simples** (que no se acompañan de síntomas ni alteración de la función pulmonar) y las **complicadas** (FMP) donde son frecuentes las alteraciones de la función pulmonar. No existe un patrón característico de la afectación funcional de la neumoconiosis complicada, pudiendo aparecer diversos grados de obstrucción al flujo aéreo, defectos restrictivos y alteraciones de la ventilación/perfusión. En ocasiones, las masas de FMP pueden necrosarse por isquemia, tuberculosis o infección por anaerobios, ocasionando la llamada melanoptisis. En algunos mineros, se observa el denominado **síndrome de Caplan**, que consiste en la presencia de nódulos pulmonares > 1 cm y artritis reumatoide. Estos nódulos cavitan con frecuencia, pueden ser múltiples o difusos, se pueden confundir con FMP y no guardan relación con la severidad reumática.

El diagnóstico se realiza por la historia laboral y las técnicas de imagen (clasificación ILO)⁽³⁾. En la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), se observa, con frecuencia, la presencia de nódulos subpleurales, que cuando aparecen junto a nódulos parenquimatosos, apoyan el diagnóstico de neumoconiosis; sin embargo, su presencia aislada no es diagnóstica⁽⁵⁾.

La prevención es la medida más eficaz para la lucha contra esta patología. La progresiva implantación de medidas técnicas y la vigilancia en el cumplimiento de los niveles de polvo permitidos, se vió acompañada por un descenso en la incidencia de la enfermedad. El diagnóstico médico precoz ha evitado la aparición de formas graves.

Otras patologías asociadas a la exposición a sílice y polvo de carbón

1. **Esclerodermia:** tanto la exposición a sílice como la silicosis aumentan el riesgo de esclerodermia que se manifiesta de igual manera que en los individuos no expuestos. Su presencia es un factor de riesgo para la formación de FMP.
2. **Silicosis y tuberculosis (silicotuberculosis):** la silicosis predispone a la infección tuberculosa y por micobacterias atípicas. Esta relación se incrementa si existe infección por virus VIH y con el número de años trabajados.
3. **Neumoconiosis del carbón y tuberculosis:** estudios recientes han demostrado que la población minera tenía 3 veces más riesgo de sufrir tuber-

culosis. En la silicosis y en la neumoconiosis del carbón, la tuberculosis es una de las principales causas de aparición de FMP.

4. **EPOC.** Diferentes estudios realizados en mineros permiten afirmar que la inhalación crónica de sílice y polvo de carbón puede inducir un descenso acelerado del FEV₁ entre los trabajadores expuestos, aun en ausencia de neumoconiosis. El polvo parece actuar de forma sinérgica con el tabaco, causando mayor afectación en individuos fumadores.
5. **Cáncer de pulmón.** Aunque de forma no exenta de polémica, la exposición a sílice ha sido admitida como carcinógeno clase 1 (probado en humanos) por la *International Agency for research on Cancer (IARC)*⁽⁶⁾.

Beriliosis

El berilio es un metal que se usa en la industria aeroespacial, automovilística, armamento, medicina y electrónica, hasta el punto de que casi todos los teléfonos móviles tienen este material. La beriliosis es una enfermedad granulomatosa que, dependiendo de la exposición, puede tener una **forma aguda o crónica**. La aguda consiste en una neumonitis linfocítica aguda, que puede tener mal pronóstico. La crónica es como una enfermedad inmune por varias razones: se presenta a baja exposición ambiental, la concentración de berilio en los tejidos no se correlaciona con la gravedad y existe reacción cutánea tardía. Clínicamente, la beriliosis crónica es una enfermedad indistinguible de la sarcoidosis. El pulmón es el principal órgano afectado, pero también pueden afectarse la piel, el hígado, el bazo, el miocardio, el músculo esquelético, etc. Los casos que son detectados por los programas de seguimiento de trabajadores expuestos son frecuentemente asintomáticos. Cuando aparecen síntomas, son disnea progresiva y tos seca. También pueden presentar astenia, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, artralgias y mialgias. En la exploración física, se encuentran crepitantes finos bilaterales y, a veces, nódulos cutáneos en la piel expuesta (manos, brazos, cuello o cara). En casos avanzados aparece cianosis, acropaquias y cor pulmonale. Pueden presentar un patrón funcional restrictivo, obstructivo o mixto, con disminución de la capacidad de difusión. El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la historia de exposición previa, demostrar granulomas por biopsia

pulmonar y positividad del test de sensibilización al berilio⁽⁷⁾.

Enfermedad pulmonar por metales duros (cobalto y metales duros)

También se denomina neumonía intersticial de células gigantes, pulmón de cobalto, neumoconiosis de metales duros o neumoconiosis por carburo de tungsteno. La aparición de la enfermedad no está relacionada con la dosis acumulada de metal, sino más bien con una susceptibilidad individual. El principal componente de los metales duros es el tungsteno, sin embargo, el metal que parece producir el cuadro es el cobalto, que consiste en una afectación pulmonar intersticial variable (desde una neumonitis subaguda hasta la fibrosis pulmonar). La clínica es bastante inespecífica y apenas se diferencia de la de otros pacientes con fibrosis pulmonar. Presentan tos seca y disnea de esfuerzo progresiva, que puede llegar a insuficiencia respiratoria, crepitantes finos y acropaquias. La radiografía del tórax presenta un patrón retículo-nodular difuso, con aumento de los ganglios linfáticos que pueden estar acompañados de espacios quísticos en estadios avanzados. La TACAR presenta áreas radioopacas bilaterales en vidrio deslustrado, con áreas de consolidación y opacidades reticulares extensas con bronquiectasias. El pronóstico se relaciona con la intensidad y la duración de la exposición. En estadios iniciales, la retirada de la exposición puede conseguir una mejoría importante de los síntomas e incluso una remisión del cuadro. Para el diagnóstico se deben cumplir los siguientes criterios: ser un paciente expuesto, tener clínica sugestiva y presentar células gigantes multinucleadas en el lavado broncoalveolar o en la biopsia pulmonar. Con objeto de documentar la exposición laboral se pueden hacer determinaciones en sangre o, preferiblemente, en orina. La medida terapéutica más importante es retirar al trabajador de la exposición, con objeto de que las lesiones no proliferen⁽⁷⁾. Ningún otro tratamiento ha demostrado eficacia.

Siderosis

La inhalación de vapores o polvos con hierro produce un cuadro muy benigno llamado siderosis, que no se relaciona con deterioro funcional ni con fibrosis. Sin embargo, en ocupaciones en las que se genera polvo o humo de hierro, contaminado con otros minerales, como el titanio, aluminio, distintos silicatos o la

TABLA 2. Formas minerales del amianto.

| Anfíboles | Serpentinas |
|------------------------------|-------------|
| Crocidolita ("amianto azul") | Crisótilo |
| Amosita ("amianto marrón") | |
| Tremolita | |
| Actinolita | |
| Antofilita | |

silíce libre, sí se pueden producir alteraciones en el pulmón. En estos casos, aparece una lesión pulmonar llamada silicosiderosis. Histológicamente, la siderosis pura se caracteriza por la presencia de hierro en los macrófagos y en el intersticio peribroncovascular. Radiológicamente, la siderosis tiene un patrón reticulonodular de alta densidad, que está condicionado por la presencia de hierro en estas lesiones. Estas alteraciones mejoran o incluso desaparecen cuando se retira al paciente de la exposición. Aunque los pacientes con siderosis pura no suelen mostrar síntomas, sí tienen aumentado el riesgo de padecer neoplasia⁽⁸⁾.

Estañosis

Se presenta en sujetos que manipulan estaño tras su extracción, en la fundición o su soldadura. La alta densidad de estaño produce una imagen radiológica con lesiones lineales de alta densidad distribuidas en ambos pulmones. Sin embargo, los pacientes están asintomáticos⁽⁷⁾.

Baritosis

El bario se usa como colorante, relleno, en fabricación de cristal o como medio de contraste en medicina. En la radiografía de tórax aparecen lesiones lineales muy densas que regresan cuando el individuo cesa la exposición. La clínica de estos pacientes suele ser crisis de broncoespasmo⁽⁷⁾.

Asbesto

El amianto o asbesto engloba un grupo de silicatos minerales ignífugos dúctiles con un gran número de aplicaciones comerciales (ver Tabla 2). La exposición al amianto origina diversos trastornos pulmonares y pleurales definidos de carácter grave: asbestosis, enfermedad pleural no maligna (derrame pleural, engrosamiento pleural, placas pleurales), atelectasia, cáncer de

TABLA 3. Exposición al asbesto.

| | |
|-----------------------------|---|
| Extracción | Mineros |
| Purificación y producción | Tejedores |
| Uso de productos terminados | Fontaneros Instaladores de aislantes |

pulmón y mesotelioma. Las profesiones que se relacionan con esta exposición se recogen en la Tabla 3.

Asbestosis

La asbestosis consiste en una remodelación fibrótica difusa del parénquima pulmonar causada por la inhalación de formas respirables de amianto.

La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante 20-30 años después de la exposición inicial. El periodo de latencia es inversamente proporcional a la intensidad de la exposición. Los fumadores pueden presentar un riesgo mayor de padecer asbestosis como consecuencia de la eliminación retardada e ineficiente de las partículas de amianto del pulmón a través del sistema mucociliar. Por ello, el consumo de cigarrillos potencia la retención de fibras por el pulmón.

El hallazgo anatomopatológico más característico son los **cuerpos de asbesto** en el tejido pulmonar. Consisten en un centro formado por fibras transparentes de asbesto rodeadas de un recubrimiento de grosor variable de hierro y proteínas. Se observan, generalmente, en el tejido fibroso intersticial o en los espacios aéreos, pero raramente en las placas pleurales.

El síntoma más precoz suele ser disnea de esfuerzo que progresa aunque ya haya desaparecido la exposición. La tos, la expectoración y las sibilancias son síntomas muy poco frecuentes y, si están presentes, suelen ser consecuencia del hábito tabáquico. En la fase temprana, se auscultan crepitantes basales bilaterales en la inspiración media a tardía, que se amplían a medida que progresa la afectación. La presencia de acropaquias suele indicar un pronóstico desfavorable por tratarse ya de una fase avanzada. En dicha fase, también se hacen evidentes los signos de insuficiencia cardíaca derecha. El diagnóstico diferencial puede incluir la neumonitis intersticial, la sarcoidosis, las infecciones pulmonares crónicas y otras neumoconiosis por inhalación de productos tóxicos. Los estudios de laboratorio no son específicos. Pueden detectarse anticuerpos anti-nucleares, factor reumatoide y aumento en la velocidad de sedimentación eritrocitaria pero no se correlacionan

con enfermedad severa o actividad. En cuanto a la función pulmonar, se produce una reducción de los volúmenes pulmonares (especialmente de la capacidad vital y la capacidad pulmonar total); disminución de la difusión de CO, de la *compliance* pulmonar, y ausencia de obstrucción de la vía aérea⁽⁹⁾ (FEV₁ normal).

Los hallazgos radiológicos de la asbestosis se presenta bajo dos formas: densidades grandes o pequeñas. Las densidades pequeñas pueden ser reticulares, nodulares o reticulonodulares. Las alteraciones en la radiografía de tórax se dividen en 3 estadios. Las más precoces consisten en una reticulación fina predominante en las partes caudales del pulmón y son la manifestación de una neumonitis intersticial y fibrosis precoces. Con el tiempo las densidades irregulares pequeñas pasan a ser más prominentes, creando un patrón reticular grosero. En estadios finales, las densidades reticulares pueden extenderse a las zonas medias y superiores del pulmón, causando un progresivo borramiento de los bordes cardíacos y de los diafragmas y disminución del volumen pulmonar. Las densidades grandes que miden más de 1 cm de diámetro se asocian de forma invariable a fibrosis intersticial difusa y placas pleurales. Estas densidades grandes predominan en lóbulos inferiores y pueden estar bien o mal definidas y ser múltiples⁽¹⁾. El TACAR es un indicador sensible de las alteraciones pleurales y parenquimatosas asociadas a la asbestosis clínica. El hallazgo más común es el engrosamiento de las líneas septales y centrales, de predominio en la región subpleural posterior de los lóbulos inferiores. Pueden observarse también líneas subpleurales, bandas parenquimatosas y, en fases más avanzadas, patrón en panal⁽⁵⁾.

Aproximadamente el 50% de las personas expuestas al asbesto desarrollan placas pleurales que afectan, preferentemente, a la pleura parietal adyacente a las costillas (6ª a 9ª) y a lo largo del diafragma. Las adhesiones pleurales pueden causar atelectasia de parte del pulmón periférico y esto toma la apariencia en la radiografía de tórax de una lesión redondeada conocida como "atelectasia redonda". Estas pueden aparecer como resultado de un tipo de inflamación pleural y esto se asocia muy frecuentemente a la exposición al asbesto⁽⁵⁾.

El **derrame pleural benigno por asbesto** es generalmente de pequeña cuantía y unilateral. Ocurre años antes del inicio de la enfermedad intersticial.

El líquido pleural puede ser seroso, serohemático o claramente hemático y en aproximadamente un tercio de ellos, está aumentado el porcentaje de eosinófilos ($\geq 50\%$). Para excluir un derrame pleural maligno a veces se requiere de pleuroscopia. El derrame pleural benigno por asbesto, típicamente se resuelve espontáneamente a lo largo de varias semanas, pero puede dejar un engrosamiento de la pleura visceral o engrosamiento del seno costofrénico.

Los hallazgos claves que apoyan el **diagnóstico** de asbestosis son⁽⁹⁾:

- Historia fiable de exposición al asbesto con un periodo de latencia adecuado desde la exposición al inicio de la enfermedad y /o presencia de marcadores de exposición (por ej., placas pleurales, las cuales son prácticamente patognomónicas de exposición o la recuperación de cantidades suficientes de amianto fibras/cuerpos en el BAL o tejido pulmonar.
- Evidencia definitiva de fibrosis intersticial, tal como se manifiesta por uno o más de lo siguiente: crepitantes teleinspiratorios a la auscultación, reducción del volumen pulmonar y/o de la difusión, presencia de radiografía de tórax típica o hallazgos en el TACAR de enfermedad pulmonar intersticial o evidencia histológica de fibrosis intersticial.
- Ausencia de otras causas de enfermedad pulmonar parenquimatosas difusa.

En lo referente al tratamiento: no existe ninguno específico. No ha habido ningún estudio prospectivo de pacientes con asbestosis que sean tratados con antiinflamatorios o fármacos inmunosupresores, como glucocorticoides, o fármacos citotóxicos. Por lo tanto, las recomendaciones son: dejar de fumar, detección temprana de las anomalías radiográficas y fisiopatológicas, prevención de la exposición, oxígeno suplementario cuando hay hipoxemia, tratamiento precoz de las infecciones respiratorias y vacunación antigripal y antineumocócica⁽⁹⁾.

La asbestosis es un proceso lentamente progresivo que termina en fallo respiratorio en un grupo de pacientes. Los factores de riesgo de progresión se recogen en la tabla 4.

Asbesto y neoplasia

La mayoría de los estudios han demostrado una clara asociación relación causal entre asbestosis y carcinoma broncogénico [riesgo relativo (RR) de cáncer de

TABLA 4. Factores de riesgo de progresión de la enfermedad pulmonar por asbesto.

- Dosis acumulada de asbesto
- Duración de la exposición
- Tipo de fibra (crocidolita)
- Grado de disnea
- Tabaquismo
- Engrosamiento pleural difuso
- Pulmón en panal (TACAR)
- Mayor concentración de células inflamatorias (neutrófilos/eosinófilos/fibronectina en el BAL)

pulmón de 3,5]. El riesgo de cáncer de pulmón combinando exposición al asbesto y tabaquismo parece ser multiplicativo (RR 59). La exposición al asbesto también incrementa la incidencia de otras neoplasias como son el carcinoma de laringe, orofaringe, riñón, esófago y vías biliares⁽⁹⁾.

Mesotelioma pleural maligno

Es un tumor derivado de las células mesoteliales, aunque puede asentar en peritoneo, túnica vaginal y pericardio, el 80% de los casos tiene su origen en la pleura. La incidencia del mesotelioma pleural (MP) está aumentando en la mayoría de los países; calculándose que alcanzará un pico en el año 2020, para posteriormente descender.

La causa fundamental de mesotelioma pleural es la exposición al asbesto. De los distintos tipos, la crocidolita es la que más se relaciona con el MP. Los profesionales de mayor riesgo para padecer mesotelioma son los trabajadores de minas de amianto (no existentes en España), en fábricas de fibrocementos, trabajadores de lavanderías y limpieza en seco, en la industria naval, conductores de material de riesgo y ajustadores eléctricos. Otras profesiones con menor riesgo son soldadores, plomberos, fontaneros y trabajadores de la construcción. No todos los pacientes expuestos desarrollan la enfermedad, habitualmente suele haber una latencia de 30 años entre la exposición y su enfermedad. Además existen zonas geográficas, como Turquía, Chipre, Córcega y Grecia, donde existen altos niveles de fibras de erionita y tremolita que provocan casos de MP sin identificarse con una exposición ocupacional⁽¹⁰⁾.

1. Histología

Se distinguen, clásicamente, los **tipos epitelioide, sarcomatoso y bifásico** pero también hay raros sub-

TABLA 5. Síntomas clínicos asociados al mesotelioma.

| Síntomas | % |
|--|----|
| Dolor | 69 |
| Disnea | 59 |
| Fiebre, tiritona, sudoración | 33 |
| Debilidad, fatiga, malestar | 33 |
| Tos | 27 |
| Pérdida de peso | 24 |
| Anorexia | 11 |
| Sensación de pesadez o matidez del tórax | 7 |
| Disfonía | 3 |

tipos, como el desmoplásico (que puede confundirse con pleuritis fibrosa benigna), el mesotelioma de células pequeñas y el mesotelioma linfohistiocitoide (que podría confundirse con un linfoma), y los estudios inmunohistoquímicos son esenciales para establecer la diferencia entre ellos. El antígeno carcinoembrionario es muy útil para distinguir carcinoma metastásico, especialmente de origen pulmonar, de mesotelioma. Y en el caso de mesotelioma en una mujer es conveniente investigar la expresión del *endoplasmic reticulum*, que nunca aparece en el mesotelioma y sí en tumores metastásicos de mama⁽¹¹⁾.

2. Manifestaciones clínicas

El MP es una enfermedad generalmente de adultos varones (70-80% de los casos), entre la quinta y séptima décadas de la vida, aunque se han publicado de forma excepcional casos en niños⁽¹²⁾. Los síntomas asociados al MP se recogen en la tabla 5. No son habituales las manifestaciones paraneoplásicas. La exploración física suele ser anodina excepto por la presencia de matidez en la percusión torácica y la disminución de los ruidos respiratorios auscultatorios debidos al derrame pleural, atelectasia pulmonar o a la infiltración pleural extensa. En algunos pacientes aparecen acropaquias.

3. Exploraciones complementarias

Existe un biomarcador que guarda una estrecha correlación con el mesotelioma de estirpe epitelioide, es la **mesotelina**, pero sus valores se ven influidos por la función renal. Además, no existe un punto de

corte adecuado para distinguir entre afectación pleural benigna y maligna y los niveles de mesotelina son más útiles en líquido pleural que en suero. En todo caso, parece más útil para monitorizar el tratamiento que para el diagnóstico diferencial⁽¹³⁾. La **fibulina-3** en plasma es capaz de distinguir entre personas sanas con historia de exposición a asbesto y pacientes con mesotelioma, e incluso entre mesotelioma y otros procesos malignos o benignos de la pleural⁽¹⁴⁾. En los últimos años, se está trabajando, en la expresión de proteínas como la acuaporina-1, y el **micro-RNA**. La detección de este en sangre podría convertirlo en excelente marcador de mesotelioma en un futuro.

4. Pruebas de imagen

Las manifestaciones más frecuentes de la radiología convencional son el engrosamiento pleural laminar o lobulado unilateral que engloba todo el pulmón y se extiende hacia las cisuras interlobares, el derrame pleural y el desplazamiento del mediastino ipsilateral. En tumores avanzados se puede identificar la invasión de la pared torácica con una reacción perióstica a lo largo de las costillas, erosión o destrucción costal⁽¹⁵⁾.

La tomografía computarizada (TC) (preferiblemente con contraste) es esencial para la correcta evaluación del paciente y la elección de los pasos diagnósticos a seguir. No obstante, la TC es poco sensible para valorar una posible afectación ganglionar mediastínica. Para investigar estos aspectos, y la presencia de posibles metástasis a distancia, es mucho más útil la tomografía por emisión de positrones (PET), especialmente si se combina con la TC. El TC-PET desempeña un papel relevante en la estadificación preoperatoria de mesotelioma pleural maligno, en la valoración de la respuesta al tratamiento y para detectar la posible aparición de recidivas, aunque pueden observarse falsos positivos en pleuritis tuberculosa, empiema, o en pacientes con historia de pleurodesis previa.

5. Estudio del líquido pleural

Su análisis puede proporcionar datos sugestivos (pero rara vez diagnósticos) de mesotelioma. Niveles altos de ácido hialurónico (> 100.000 ng/ml) son altamente sugestivos de mesotelioma pleural maligno, además de relacionarse con mayor supervivencia⁽¹¹⁾. Los niveles de adenosín-deaminasa (ADA) pueden encontrarse elevados en los pacientes con mesotelioma (aunque hay que descartar pleuritis tuberculosa). La

biopsia pleural ciega con aguja proporciona resultados poco satisfactorios para el diagnóstico de mesotelioma. Se consigue un mayor rendimiento cuando se toma la biopsia guiada por TC o ecografía en tiempo real. La toracoscopia o pleuroscopia es la técnica de elección en el mesotelioma pleural maligno. La VATS (*video-assisted thoracoscopic surgery*) permite una mejor estadificación del tumor (especialmente del área mediastínica) e incluso hacer pleurectomía/decorticación.

El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con el tumor fibroso solitario (nunca tiene extensión a las estructuras adyacentes), adenocarcinoma pleural, metástasis pleurales, linfomas pleurales y subpleurales y lipoma.

6. Estadaje

El estudio de extensión se realiza mediante técnicas de imagen (TC-PET). Se han propuesto varios sistemas de estadaje. En la tabla 6 se recoge el establecido por la *Union Internationale contre le Cancer* (UICC).

7. Tratamiento

Es muy importante una cuidadosa evaluación de cada paciente antes de elegir la modalidad terapéutica. El MP suele tener una escasa respuesta a la quimioterapia (QT) y a la radioterapia (RT) y, la cirugía es raramente curativa, porque el tumor se diagnóstica demasiado tarde. Si se está considerando la aplicación de un tratamiento radical, hay que evaluar la función pulmonar y cardíaca, la presencia de otros factores de comorbilidad y el estado físico y psicológico del paciente. La elección de distintas opciones terapéuticas viene dictada por la situación clínica y los estudios de extensión tumoral (TNM).

Tratamiento quirúrgico⁽¹⁶⁾

Se asume que al resear macroscópicamente todo el tumor, se obtiene una mejor supervivencia. Todas estas consideraciones se aplican especialmente al mesotelioma de tipo epitelioide, ya que el sarcomatoso o bifásico tiene peor pronóstico y es un mal candidato para cualquier tipo de cirugía.

La neumonectomía extrapleural (NEP) es la resección en bloque del pulmón y la pleura parietal, resección pericárdica y diafragmática de ese lado, además de las cadenas ganglionares mediastínicas y tiene una alta morbilidad perioperatoria. Es, por ello, que se recomienda que se realice solo en el contexto de

TABLA 6. Estatificación TNM del mesotelioma pleural maligno.

| Estadio | Extensión tumoral |
|-------------|--|
| T1 | Afectación unilateral de la pleural parietal |
| T1a | Afectación de la pleural parietal, con o sin afectación de la pleura mediastínica o diafragmática, pero sin afectación de la pleural visceral |
| T1b | Afectación de la pleura parietal y afectación focal de la visceral |
| T2 | Afectación unilateral de la pleural parietal o visceral, con invasión del pulmón subyacente o del músculo diafragmático |
| T3 | Afectación unilateral de cualquier zona de la pleura, y con invasión al menos una de las siguientes estructuras: fascia endotorácica, grasa mediastínica, partes blandas de la pared torácica (focal) o invasión no tras mural del pericardio |
| T4 | Afectación de cualquier zona de la pleura, y con invasión de al menos una de las siguientes estructuras: cara interna del pericardio (con o sin derrame). Peritoneo, estructuras mediastínicas, pleura contralateral, columna vertebral, invasión difusa de la pared torácica (con o sin destrucción costal) |
| N0 | Ausencia de afectación ganglionar |
| N1 | Afectación de ganglios broncopulmonares o hiliares ipsilaterales |
| N2 | Afectación ipsilateral de ganglios mediastínicos, de la arteria mamaria interna y/o peridiafragmáticos |
| N3 | Afectación contralateral de cualquiera de las estaciones ganglionares mediastínicas y/o mamaria interna y/o supraclavicular |
| M0 | Ausencia de metástasis extratorácicas |
| M1 | Metástasis extratorácicas, hematógenas o en ganglios no regionales |
| ESTADIO I | T1aNO (1A) T1bNO (1B) |
| ESTADIO II | T2 N2 |
| ESTADIO III | Cualquier T3, N1 o N2 |
| ESTADIO IV | Cualquier T4, N3 o M1 |

ensayos clínicos bien controlados y por grupos especializados en esta técnica. Siempre se debe plantear una terapia multimodal: cirugía, QT y RT.

La pleurectomía/decorticación está asociada a un mayor riesgo de recidiva local, pero presenta menos complicaciones que la NEP y se realiza para liberar el pulmón de la constricción provocada por el tumor. También se combina con QT y RT.

Radioterapia

No hay evidencia de que por sí sola prolongue la supervivencia del paciente⁽¹⁷⁾. Sí tiene un papel importante de forma paliativa para el control del dolor.

Quimioterapia

Las guías clínicas recientes recomiendan no demorar su administración, antes de que aparezca el deterioro del paciente. La combinación de varios agen-

tes (pemetrexed y compuestos de platino) producen mejores resultados que la monoterapia⁽¹⁰⁾.

Inmunoterapia

Puede jugar un papel importante porque este tumor es capaz de evadir el sistema inmune a través de células T reguladoras. Las nuevas estrategias terapéuticas que combina la cirugía, QT, inmunoterapia y RT podrían conseguir un mejor control de la enfermedad⁽¹¹⁾.

Pleurodesis

Indicada en el control del derrame pleural, aunque el resultado es peor que en otros tumores, posiblemente porque el pulmón se encuentra enclaustrado. La realización de pleurodesis previa no impide la resección quirúrgica tanto de NEP, pleurectomía o decorticación.

8. Pronóstico

Son factores de buen pronóstico un buen estado general de salud, edad joven, género femenino, subtipo epitelióide, no tener dolor torácico, no presentar una pérdida de peso significativa y niveles normales de LDH en sangre y recuento normal de glóbulos rojos, blancos y plaquetas⁽¹⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Directrices de la decisión clínica de enfermedades profesionales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (internet). Madrid 2014 (actualizado 2014; citado 15 oct 2015). Disponible en: <http://www.insht.es/Insh-tWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/MEDICINA%20Y%20ENFERMERIA%20DEL%20TRABAJO/2014%202012%20%20Directrices%20para%20la%20toma%20de%20decisiones/2014/DDC%20RES-05.pdf>
2. Fernández R, Martínez C, Quero A, Blanco JJ, Carazo L, Prieto A. Normativa para el diagnóstico y seguimiento de la silicosis. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 86-93.
3. Guía para el uso de la Clasificación Internacional de la OIT de Radiografías de Neumoconiosis. Ginebra: 2011 (citada 15 oct 2015). Disponible en: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/--safework/documents/publication/wcms_223941.pdf
4. Martínez C, Mosquera JA. Silicosis y neumoconiosis de los mineros de carbón. En: Martínez C, ed. Manual de neumología ocupacional. Madrid: Ergon; 2007. p. 197-214.
5. Fraser RS, Colman N, Müller N, Paré P. Inhalación de polvo inorgánico. En: Fraser RS, Colman N, Müller N, Paré P, eds. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Vol IV 4a. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 2370-469.
6. International Agency for Research on Cancer IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Volume 68. Lyon; 1997. Disponible en: www.iarc.fr
7. López-Campos JL, Rodríguez E. Patología intersticial producida por otros minerales. En: Martínez C, ed. Manual de neumología ocupacional. Madrid: Ergon; 2007. p. 215-26.
8. Mur JM, Meyer-Bisch C, Pham QT, Massin N, Moulin JJ, Cavalier C, et al. Risk of lung cancer among iron one miners: a proportional mortality study of 1,075 deceased miners in Lorraine, France. *J Occup Med*. 1987; 29: 762-8.
9. King TE. Asbestosis. En: UpToDate, Flaherty (ed), UpToDate, Hollingsworth, DC; 2015.
10. American Cancer Society. Malignant Mesothelioma. (citado 10 oct 2015). Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003119.pdf>.
11. Rodríguez F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 177-84.
12. Lin-Chu M, Lee Y-J, Ho MY. Malignant mesothelioma in infancy. *Arch Pathol Lab Meth*. 1989; 113: 409-10.
13. Pantazopoulos I, Boura P, Xanthos T, Syrigos K. Effectiveness of mesothelin family proteins and osteopontin for malignant mesothelioma. *Eur Respir J*. 2013; 41: 706-15.
14. Pass HI, Levin SM, Harburt MR, Melamed J, Chiriboga L, Donington J, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med*. 2012; 236: 1417-27.
15. Pass HI, Carbone M, Krung LM, Rosenzweig KE. Bening and malignant mesothelioma. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncologies. 10th ed. Philadelphia; Pa: Lippincott Williams Williams; 2015.
16. Flores RM. Surgical option in malignant pleural mesothelioma: Extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 21: 149-53.
17. Prince A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist*. 2011; 16: 359-65.

Manejo del pulmón metastático

I. Fernández Cantón, J.L. Herrero Burgos, E. Jiménez Orozco

INTRODUCCIÓN

Los pulmones constituyen el segundo lugar más frecuente de enfermedad metastásica, englobando todos los tipos histológicos (alcanzando casi el 30% de los casos) y son el sitio único de metástasis en el 20% de los casos. Esta proporción aumenta en los tumores germinales y el nefroblastoma, así como en sarcomas y tumores de partes blandas.

Según estudios necrópsicos, un tercio de los pacientes con una enfermedad neoplásica fallecen por metástasis pulmonares y un pequeño porcentaje de los mismos solo presentaban metástasis confinadas al pulmón.

La presencia de metástasis a distancia no es más que una diseminación sistémica del tumor primitivo, lo que clásicamente ha hecho pensar que la cirugía solo aportaría un tratamiento local paliativo. Sin embargo, este paradigma ha ido cambiando y hoy día está demostrado que la resección quirúrgica de metástasis pulmonares, junto con la radioterapia y la quimioterapia, constituyen una forma de terapéutica eficaz con intención curativa en ciertos tumores.

FISIOPATOLOGÍA

El camino más frecuente para la metastatización pulmonar es la diseminación hematógena y embolización tumoral, siendo mucho menos frecuente la vía linfática.

Anatómicamente el pulmón está formado por un extenso lecho capilar por el que pasa la totalidad de la circulación sanguínea, lo que hace que se convierta en

el primer lugar al que llegan las células tumorales circulantes tras abandonar el tumor primario y alcanzar el lecho venoso, convirtiéndose en un primer filtro donde quedan mecánicamente atrapadas y crecen para formar las metástasis. Sin embargo, este mecanismo no explica por qué se ven pocas metástasis en tejidos con lechos capilares ricos tales como piel y músculo esquelético. Ello hace pensar que la especificidad de los órganos tienen también un papel en el desarrollo de la lesión metastásica, de tal forma que las células tumorales solo pueden desarrollar focos metastáticos si encuentran el microambiente adecuado. Lo más probable es que coexistan los dos mecanismos: el anatómico y el tisular específico.

La mayoría de las células tumorales que alcanzan el torrente sanguíneo mueren rápidamente (traumatismo mecánico, deformabilidad, linfocitos T, macrófagos, etc.), y solo un pequeño porcentaje (0,1%) consigue sobrevivir, causando la formación de metástasis a distancia. Una vez que llegan al parénquima pulmonar la mayoría son neutralizadas por las defensas del paciente y fracasan en desarrollarse, siendo muy baja la probabilidad de implante (0,01%)⁽¹⁾.

Las metástasis vía linfática, linfangítica, transbronquial, bronquial y desde derrames pleurales malignos son mucho menos frecuentes.

CLÍNICA

La forma de presentación clínica del paciente con metástasis pulmonares es muy variada. La mayoría de



Figura 1. Radiografía simple de tórax: metástasis múltiples pulmonares en varón de 39 años, afecto de carcinoma embrionario testicular.



Figura 2. TC de tórax: metástasis pulmonares en varón de 39 años, afecto de carcinoma embrionario testicular.

ocasiones se diagnostica de forma casual tras realizar una prueba radiológica (Figs. 1 y 2).

Generalmente las metástasis tienen una localización bilateral, periféricas, subpleurales y de predominio basal (siguiendo la distribución del flujo sanguíneo) y en general no causan síntomas hasta que la enfermedad está avanzada. Los síntomas clínicos dependen del número y localización de las lesiones^(1,2).

Los más frecuentes son:

- **Tos y hemoptisis**, que suelen estar causados por lesiones endobronquiales.
- **Disnea**. Síntoma que puede aparecer también en caso de derrame pleural, diseminación linfática, lesiones múltiples o de gran tamaño. En ocasiones aparece también disnea súbita por derrame pleural masivo, neumotórax o hemorragia en una lesión ocupante de espacio.
- **Dolor torácico** por invasión directa de pleura, pared costal o estructuras nerviosas adyacentes es también una posible forma de presentación.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico por imagen

1. **Rx de tórax**: es la prueba inicial utilizada aunque su sensibilidad y especificidad son bajas.
2. **TAC helicoidal multicorte**: es la técnica de elección para la detección y el estudio (número, tamaño y localización) de las metástasis pulmonares. Detecta nódulos de hasta 3 mm y hasta un 20-25% de nódulos no visibles en la TAC conven-

cional. Tiene una sensibilidad del 77-84% y una especificidad del 66%. Para nódulos > 10 mm la sensibilidad es del 100%, para nódulos de 6-10 mm es del 68% y para nódulos < 6 mm es del 61,5%. Se debe realizar como máximo 4 semanas antes de la metastasectomía.

3. **Resonancia magnética nuclear**: es una prueba menos sensible que la TAC por la dificultad de interpretación que supone la aparición de artefactos producidos por los movimientos respiratorios. Solo parece aportar más datos en determinados casos, como evaluación del mediastino, los vértices y cisuras diafragmáticas.
4. **Tomografía por emisión de positrones (PET)**: se ha convertido en una importante herramienta en la evaluación del cáncer de pulmón debido a su elevada sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares y a distancia, y se ha incorporado a los protocolos de estadificación prequirúrgica del CPNM. Sin embargo, la escasa información anatómica de la PET limita la localización precisa de los focos de captación, la evaluación de la infiltración de estructuras adyacentes y la detección de lesiones en órganos con captación fisiológica de 18F-FD. La captación de la 18FDG no es específica de los tumores malignos y se observa también en otros tejidos con incremento del metabolismo glucídico. Algunos falsos negativos están relacionados con limitaciones de la técnica. Las lesiones que miden menos de 6-10 mm aparecen con SUV falsamente bajo. Así, la sensibilidad para detectar

- la captación de 18FDG en un nódulo pulmonar < 5–7 mm es solo del 40%⁽³⁾.
5. **PET-TAC.** La técnica híbrida PET/TC adquiere en una sola sesión las imágenes anatómicas (TC) y metabólicas (PET), combinando los beneficios de cada modalidad y minimizando sus limitaciones. Además de las ventajas técnicas que conlleva, proporciona una sensibilidad y especificidad mayores que cada uno de sus componentes por separado.
 6. La **broncoscopia** puede detectar lesiones endobronquiales no visibles con otras técnicas hasta en un 2-3%. Este tipo de metástasis son más frecuentes en los casos de cáncer de colon, mama, células germinales, células renales y melanomas.

Diagnóstico histológico

La biopsia es obligada si los resultados de la historia clínica, los exámenes radiológicos y la exploración física orientan a un diagnóstico maligno o se plantean dudas sobre el origen de los nódulos pulmonares.

Las técnicas más utilizadas para la toma de muestras son:

- Cirugía toracoscópica asistida por vídeo.
- Toracotomía abierta.
- Biopsia transtorácica:
 - **PAAF:** se realiza mediante punción con aguja espinal de hasta 20G y anestesia local. Se utiliza para lesiones susceptibles de abordaje percutáneo y las principales complicaciones son la hemorragia en el trayecto de la aguja o en la lesión y el neumotórax.
 - **BAG:** se utiliza para lesiones de mayor tamaño (mayores de 2-3 cm), con amplio contacto pleural y la técnica consiste en la introducción de aguja coaxial con control por TAC y anestesia local, a través de la cual se introduce la aguja de biopsia.

La elección de estas técnicas depende de la ubicación y el tamaño de la lesión más accesible, así como los conocimientos disponibles en la institución médica.

TRATAMIENTO

Cirugía

La cirugía completa de las metástasis pulmonares, en pacientes seleccionados, constituye un procedimiento terapéutico y diagnóstico con baja mortalidad y buena supervivencia. La clasificación por grupos

pronósticos según el número de metástasis, intervalo libre de enfermedad y reseccabilidad se correlaciona significativamente con la expectativa de supervivencia de los pacientes, con independencia de la histología del tumor primario.

Estudios retrospectivos han demostrado que las tasas de supervivencia global a 5 y 10 años después de la resección completa oscila entre el 36 y 26%, respectivamente, por lo que se aconseja la resección quirúrgica de las metástasis del pulmón en lugar de la terapia sistémica paliativa, siempre que sea posible.

Los mejores índices de supervivencia se obtienen cuanto más largo es el intervalo libre de enfermedad entre el tratamiento del tumor primario y la presentación de la enfermedad metastásica y cuanto menor es el número de metástasis, aunque lo importante es la posibilidad de resección de todos los sitios de la enfermedad, no el número absoluto de las metástasis⁽⁴⁾.

A la hora de plantear la resección en pacientes sin evidencia de enfermedad extrapulmonar, está indicada una PET. La captación extratorácica o mediastínica positiva en una exploración PET no es evidencia suficiente para excluir a un paciente de cirugía de las metástasis pulmonares, por lo que todas las áreas sospechosas deben ser estudiadas (biopsia diagnóstica) antes de la resección.

En los pacientes con sospecha de adenopatía mediastínica (N2) en la TAC, debe realizarse biopsia/mediastinoscopia antes del intento de resección y no proceder a ello de confirmarse la enfermedad N2 salvo en el caso de que la histología corresponda a cáncer de células renales (en estos casos de pacientes la decisión de reseccionar las metástasis completas debe ser individualizada).

Siempre que se plantee la resección de metástasis pulmonares aparentemente aisladas en pacientes que tienen tumores que metastatizan con frecuencia en el cerebro (por ejemplo, el cáncer de mama, melanoma), debe estudiarse previamente con técnicas de imagen.

Criterios de resección

Los primeros criterios de resección de metástasis pulmonares lo propusieron Alexander y Haight⁽⁵⁾ y posteriormente fueron ampliados debido a varios factores, como el cambio que ha supuesto en la indicación quirúrgica el aumento de regímenes quimioterápicos en tumores quimiosensibles como el de mama o ger-

TABLA 1. Criterios de resección.

- Todas las metástasis del pulmón, incluyendo tumores bilaterales, deberían ser potencialmente resecables
- El tumor primario debe estar controlado
- Ausencia de metástasis extrapulmonares y si están presentes, la enfermedad debe ser controlada con cirugía o con otra modalidad de tratamiento
- Adecuada reserva pulmonar

minales y algunos sarcomas óseos y la cada vez mayor experiencia y mejoría técnica de la metastasectomía, que han permitido una baja mortalidad y morbilidad (Tabla 1).

Fuera de estos criterios, la resección de una o más lesiones en el pulmón también puede estar indicada cuando no podemos descartar un nuevo cáncer primario de pulmón, hay metástasis sintomáticas (por ejemplo, obstrucción bronquial con supuración distal) que no tienen otra posibilidad de tratamiento o hay que obtener muestra para una nueva estrategia terapéutica (por ejemplo, una vacuna autóloga).

Las técnicas quirúrgicas utilizadas son:

- Videotoracoscopia asistida (VATS).
- Toracotomía.

La técnica de elección hoy día es la VATS y con respecto al tipo de resección la incisión en cuña sigue siendo la más frecuente, dado que las metástasis suelen ser periféricas por la mayor irrigación de esta zona y se ha comprobado que procedimientos mayores, como lobectomía o neumectomía, no mejoran los resultados^(6,7).

Los pacientes que no cumplen los criterios para resección de las metástasis pulmonares, pueden ser abordados con:

Radioterapia estereotáxica

Con respecto a las técnicas de tratamiento con radioterapia, disponemos de la radiocirugía y la radioterapia estereotáxica extracraneal con fotones, rayos gamma o protones^(8,9).

Los criterios de selección aceptados serían: ECOG 0-2, metástasis sincrónicas, metástasis metacrónicas con posibilidad de control de tumor primario, no límite en cuanto a función pulmonar, paciente no candidato a cirugía.

Los mejores resultados se obtienen cuando el número de lesiones es menor de 3, con un tamaño límite de ≤ 5 cm.

Ablación por radiofrecuencia

Indicaciones: lesiones de hasta 3 cm, con un máximo de 5 lesiones. La lesión parece crecer inmediatamente después de realizar la técnica por la reacción causada en el tejido adyacente. La efectividad del tratamiento ha de valorarse pasado un tiempo, mediante TC con contraste. Se puede repetir el tratamiento.

Crioterapia

Suele utilizarse como alternativa a la resección para el control local.

Tratamiento quimioterápico

En la secuencia del tratamiento de las metástasis pulmonares el uso de tratamiento sistémico ha demostrado un aumento de la supervivencia global, manteniendo la calidad de vida.

Las distintas opciones de tratamiento quimioterápico disponibles son muy variadas e incluyen la quimioterapia citotóxica, productos biológicos y agentes dirigidos.

En casos seleccionados, la quimioterapia neoadyuvante posibilita la conversión de metástasis irresecables en resecables.

La terapia sistémica supone un factor muy importante en el tratamiento multimodal de las metástasis pulmonares en otros tipos histológicos, como el osteosarcoma, cáncer de mama, tumores de células germinales y coriocarcinoma.

Los factores que influyen en la elección y la secuencia de tratamientos incluyen la histología del tumor, la presencia o ausencia de mutaciones y los factores individuales de cada paciente, como la situación clínica, edad, comorbilidades y preferencias con respecto al tratamiento.

MANEJO SEGÚN EL ORIGEN DEL TUMOR PRIMARIO

Se debe considerar un enfoque multidisciplinar que incluya la localización del tumor primario.

La resección de las metástasis pulmonares proporciona en ocasiones un aumento de la supervivencia libre de enfermedad que no se alcanza con la quimioterapia en solitario.

La terapia sistémica es un importante pilar del tratamiento multidisciplinar pero no tenemos evidencia de que sea beneficioso en todos los casos resecados.

Sarcoma de tejidos blandos

Los sarcomas de tejidos blandos metastatizan principalmente en los pulmones, y la cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo.

En pacientes seleccionados la resección de todas las metástasis pulmonares es posible, con una supervivencia del 25 al 40% a los cinco años.

La presencia de más de tres metástasis, de más de dos centímetros o de alto grado condicionan un peor pronóstico.

El uso de la neoadyuvancia no es de uso habitual y se reserva para ensayos clínicos. La adyuvancia no ha probado su eficacia, hay que valorarlo de manera individualizada.

El tratamiento sistémico tiene intención paliativa y varía según los subtipos histológicos.

Las antraciclinas suelen formar parte de la mayoría de los tratamientos en sarcomas de partes blandas sensibles.

El cáncer colorrectal

Pese a las mejoras en la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal metastático, atribuido a la disponibilidad de nuevos fármacos, las tasas de supervivencia a cinco años, incluso el régimen más activo (FOLFOX), es solo del 10%.

Aunque no se han realizado ensayos aleatorizados, existen resultados alentadores con la cirugía en estudios retrospectivos que han llevado a la aceptación general de la resección quirúrgica en pacientes con metástasis pulmonares cuidadosamente seleccionados⁽¹³⁻²¹⁾.

Las tasas globales a los cinco y diez años de supervivencia son de aproximadamente 35 a 56% y de 20 a 30%, respectivamente. Estas tasas son más altas que las observadas con la quimioterapia sistémica sola. Los factores pronósticos asociados con un mejor pronóstico tras la metastasectomía incluyen un número limitado de nódulos, un antígeno carcinoembrionario (CEA) con niveles normales prequirúrgicos, ausencia de afectación de ganglios linfáticos regionales, tumor metacrónico en vez de sincrónico, y un periodo más largo entre la aparición del cáncer y el desarrollo de metástasis^(11,13,14,16-21).

La presencia tanto de metástasis hepáticas y pulmonares como los antecedentes de metástasis hepáticas previamente reseadas no representan necesariamente una contraindicación para metastasectomía

pulmonar, siempre y cuando se logre una resección completa de todas las localizaciones. No obstante, los resultados pueden no ser tan favorables en comparación con aquellos pacientes con metástasis aisladas intratorácicas^(22,23).

Tras la resección de metástasis pulmonares de cáncer colorrectal, se aconseja un tratamiento de quimioterapia adyuvante⁽²⁴⁾ (Grado 2B).

Preferimos un régimen basado en oxaliplatino, como FOLFOX (5-fluoropirimidinas en combinación con oxaliplatino) con o XELOX (capecitabina en combinación con oxaliplatino).

Carcinoma de células renales

La resección pulmonar de metástasis de carcinoma de células renales se asocia con un 20% o más de supervivencia a cinco años^(25,26). Los factores pronósticos negativos incluyen un mayor número y tamaño de los nódulos metastásicos, aumento del número de metástasis en los ganglios linfáticos, intervalo libre de enfermedad más corto, y una disminución de la capacidad vital forzada preoperatoria⁽²⁵⁾.

No existen datos que aborden el beneficio del tratamiento adyuvante.

El tratamiento sistémico tiene intención paliativa y habitualmente se basa en moléculas inhibitoras de tirosinquinasa o de la vía mTOR, dado que los citotóxicos tradicionales son poco activos.

Tumores de células germinales

La quimioterapia es el tratamiento principal en esta situación, habitualmente mediante esquema BEP (combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino) con número de ciclos variables dependiendo del tipo histológico y pronóstico. La resección quirúrgica se reserva para pacientes con normalización de los marcadores tumorales séricos pero evidencia radiográfica de una lesión residual.

Los pacientes con una lesión residual en las imágenes y una elevación continua de los marcadores tumorales después de su quimioterapia inicial se manejan generalmente con un régimen de quimioterapia alternativa a la inicialmente utilizada.

Cánceres ginecológicos

Hay resultados esperanzadores tras la resección de metástasis pulmonares de cáncer ginecológico. En una serie de 133 pacientes, las tasas de supervivencia

a cinco años en mujeres con carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma cervical y carcinoma de endometrio fueron 47, 40, y 76%, respectivamente⁽²⁷⁾.

No existen datos sobre el beneficio de la quimioterapia o terapia hormonal después de la resección.

En las mujeres con metástasis de pulmón de coriocarcinoma la opción principal es la quimioterapia, pero la resección quirúrgica puede ser útil en algunas mujeres que no se curan con la terapia sistémica.

Melanoma

Las metástasis pulmonares de melanoma maligno se asocian con una mala supervivencia debido a la conducta agresiva de este tumor y su propensión a la aparición de metástasis en otras localizaciones. La serie más grande, basada en un total de 7.564 pacientes con melanoma, encontró una incidencia 12% de metástasis pulmonares y una tasa de supervivencia de cinco años asociada del 4%⁽²⁸⁾.

A pesar del mal pronóstico para la mayoría de los pacientes, la metastasectomía puede ser útil para la paliación de síntomas y puede rescatar a algunos de ellos.

No hay datos sobre el beneficio del tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Cabeza y cuello

La supervivencia tras la resección de metástasis pulmonares de cáncer de cabeza y cuello varía según el tipo histológico y el tumor primario.

No existen ensayos que apoyen la adyuvancia tras la resección de enfermedad oligometastásica aunque algunos pacientes podrían beneficiarse de este abordaje.

Osteosarcoma

La resección es el único tratamiento potencialmente curativo para los pacientes con metástasis torácicas de un sarcoma osteogénico. Tras la resección, la quimioterapia adyuvante puede mejorar la supervivencia libre de enfermedad y disminuir la carga de la enfermedad pulmonar metastásica.

La resección de metástasis pulmonares debe ser siempre parte de un enfoque multidisciplinario.

Cáncer de mama

El tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico con extensión pulmonar incluye quimioterapia (incluyendo generalmente antraciclinas y

taxanos), terapia hormonal (para la enfermedad con receptores hormonales positivos) y, si el tumor expresa HER2, trastuzumab. Además de estas opciones, la resección quirúrgica de las metástasis aisladas es una opción en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Cáncer hepatocelular

Tras la resección del carcinoma hepatocelular (CHC), las recurrencias intrahepáticas son más comunes que las recurrencias extrahepáticas. Mientras que disponemos de alternativas dentro del tratamiento ablativo local para hacer frente a la enfermedad de recurrencia intrahepática, el tratamiento sistémico para la enfermedad extrahepática sigue siendo poco activo, se basa principalmente en sorafenib.

Los pacientes con metástasis pulmonares aisladas podrían considerarse para una resección potencialmente curativa. Algunas series de casos presentan resultados de la metastasectomía pulmonar en estos pacientes a largo plazo⁽²⁹⁻³⁴⁾. El rango de las tasas de supervivencia en cinco años comunicados en pacientes con resección completa oscila entre el 12 y 67%.

La resección debería limitarse a pacientes con posibilidades de resección completa, sin enfermedad extratorácica y con enfermedad hepática controlada.

El cáncer gástrico

La metastasectomía pulmonar en el cáncer gástrico metastásico puede aportar una supervivencia a largo plazo en un grupo altamente seleccionado de pacientes. Una revisión de 21 estudios (1975-2008) incluyó 48 resecciones pulmonares entre los 43 pacientes (lesiones solitarias 82%)⁽³⁵⁾. Este enfoque debe reservarse para aquellos pacientes que presentan pequeñas lesiones aisladas después de un intervalo libre de enfermedad prolongada.

Se aconseja la vigilancia regular con TAC de tórax cada cuatro meses (Grado 2C).

BIBLIOGRAFÍA

1. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. En: DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Lung Cancer. 2015; 87: 193.
3. Pinilla I, Gómez León N. The usefulness of PET/CT in lung cancer. Radiologia. 2009; 51: 248-60.

4. Pagés Navarrete C, Ruiz Zafra J, Simón Adiego C, Díez Piña JM, Cueto Ladrón de Guevara A, Sánchez-Palencia Ramos A. Surgical treatment of pulmonary metastasis: survival study. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36: 569-73.
5. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastases: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol.* 2005; 10: 81-5.
6. Belda Sanchis J, Prenafeta Claramunt N, Martínez Somolinos S, Figueroa Almánzar S. Cirugía de las metástasis pulmonares. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(Supl 3): 5-8.
7. Venuta F, Rolle A, Marco A, Martucci N, Bis B, Rocco G. Techniques used in lung metastasectomy. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(Suppl 2): S145-50.
8. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Buri SH, Chen C, Cardenas H, Chidel MA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1579-84.
9. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013; 14: e28-37.
10. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, et al. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35: 444.
11. Lin BR, Chang TC, Lee YC, et al. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1026.
12. Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, et al. Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 2011; 202: 419.
13. Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94: 1802.
14. Iida T, Nomori H, Shiba M, et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg.* 2013; 257: 1059.
15. Tampellini M, Ottone A, Bellini E, et al. The role of lung metastasis resection in improving outcome of colorectal cancer patients: results from a large retrospective study. *Oncologist.* 2012; 17: 1430.
16. Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, et al. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2009; 96: 1058.
17. Koga R, Yamamoto J, Saiura A, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: Four favourable prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol.* 2006; 36: 643.
18. Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 254.
19. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 167.
20. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 1684.
21. Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS, et al. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 1238.
22. Mise Y, Imamura H, Hashimoto T, et al. Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2010; 251: 902.
23. González M, Robert JH, Halkic N, et al. Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg.* 2012; 36: 386.
24. Mityr E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4906.
25. Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 996.
26. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2005; 48: 77.
27. Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127: 1107.
28. Harpole DH Jr, Johnson CM, Wolfe WG, et al. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103: 743.
29. Cho S, Ryu KM, Hwang YJ, Lee EB. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 1251.
30. Nakagawa T, Kamiyama T, Nakanishi K, et al. Pulmonary resection for metastases from hepatocellular carcinoma: factors influencing prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131: 1248.
31. Kuo SW, Chang YL, Huang PM, et al. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 992.
32. Chen F, Sato K, Fujinaga T, et al. Pulmonary resection for metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2008; 32: 2213.
33. Kwon JB, Park K, Kim YD, et al. Clinical outcome after pulmonary metastasectomy from primary hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 5717.
34. Han KN, Kim YT, Yoon JH, et al. Role of surgical resection for pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Lung Cancer.* 2010; 70: 295.
35. Kemp CD, Kitano M, Kerker S, et al. Pulmonary resection for metastatic gastric cancer. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 1796.

Neumotórax

D. Espinosa Jiménez, J. Illana Wolf, A.I. Triviño Ramírez, F. García Gómez

CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

Denominamos neumotórax a la presencia de aire dentro del espacio pleural, que altera la presión negativa intrapleural y provoca un colapso pulmonar parcial o total.

El término "neumotórax" fue acuñado por primera vez por Itard y más tarde por Laennec en 1803 y 1819, respectivamente. En ese momento, la mayoría de los casos de neumotórax eran secundarios a la tuberculosis, aunque se diagnosticaron algunos en pacientes sin patología respiratoria y se denominaron "neumotórax simple". Esta clasificación cambia posteriormente, con la primera descripción moderna de neumotórax que sucede en personas sanas (neumotórax espontáneo primario, NEP) por Kjærgaard en 1932⁽¹⁾.

La comunicación entre el parénquima pulmonar y la cavidad pleural provoca que el aire intra-alveolar con presión positiva tienda a salir a la cavidad pleural. Si la cantidad de aire es importante, la presión pleural se aproxima a la atmosférica, lo que puede provocar un colapso pulmonar total.

El grado de repercusión funcional dependerá del colapso y de la reserva funcional previa del paciente. Es frecuente que exista hipoxemia debido a la alteración de la relación ventilación/perfusión que se produce en el pulmón colapsado (*shunt* intrapulmonar).

El neumotórax es un problema de salud con una incidencia en hombres de 18-28/100.000 casos por año y 1,2-9,8/100 000 casos en mujeres⁽²⁾.

Hay que hacer hincapié en que las cifras de incidencia del NEP no son exactas, porque en ocasiones

puede cursar de forma asintomática. Con respecto a la edad de presentación, es importante destacar que la máxima incidencia se sitúa para el NEP en los jóvenes y para el NES en las personas mayores de 55 años.

CLASIFICACIÓN

El neumotórax puede clasificarse, según la etiología, en espontáneo y adquirido (iatrógeno y traumático). El espontáneo se divide a su vez en: a) primario (NEP), cuando no hay una evidente enfermedad pulmonar; b) secundario (NES), cuando hay enfermedad pleuropulmonar subyacente; y c) catamenial, cuando se produce en relación con el ciclo menstrual.

Neumotórax espontáneo

El NEP es aquel que sucede sin causa precipitante específica en una persona que no presenta enfermedad pulmonar de base conocida. Está asociado con el consumo de tabaco y con el biotipo morfológico asténico o leptosómico.

El hallazgo más frecuente es la rotura de pequeños "blebs", que son colecciones de aire subpleurales menores de 2 cm, que suelen localizarse en el vértice pulmonar, aunque también pueden aparecer en la región apical de lóbulos inferiores.

El hábito tabáquico es una causa importante de desarrollo, como consecuencia de la existencia de bronquiolitis respiratoria, que se detecta en el 88% de los fumadores con NEP. Se ha llegado a observar que el fumar incrementaba la posibilidad de NE 22 veces

TABLA 1. Causas de neumotórax espontáneo secundario.

| |
|--|
| Enfermedad pulmonar obstructiva |
| <ul style="list-style-type: none"> • EPOC (enfisema) • Asma bronquial |
| Infección |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis pulmonar • Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> • Neumonías necrotizantes • Infecciones por hongos |
| Enfermedad pulmonar intersticial |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis • Fibrosis pulmonar idiopática • Histiocitosis de células de Langerhans • Linfangioleiomiomatosis |
| Neoplasia |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de pulmón • Metástasis (sarcoma) |
| Enfermedad del tejido conectivo |
| <ul style="list-style-type: none"> • Artritis reumatoide • Espondilitis anquilosante • Polimiositis y dermatomiositis • Esclerodermia • Síndrome de Marfan • Síndrome de Ehlers-Danlos |
| Otras |
| <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis quística • Infarto pulmonar • Inhalación de sustancias: <ul style="list-style-type: none"> – Drogas – Pentamidina aerosolizada |

en los varones y 9 veces en las mujeres. Respecto a las actividades desencadenantes no se ha demostrado relación con la actividad física y tampoco se ha demostrado con claridad la influencia de los cambios climáticos y de presión atmosférica. Entre los factores de riesgo de recidiva cabe destacar el consumo de tabaco, la altura en los varones y la edad.

El NES se da en pacientes con patología pulmonar previa y, dado que su reserva funcional es limitada, la repercusión clínica puede ser muy grave. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la causa más frecuente, también puede estar provocado por una gran cantidad de patología pulmonar: procesos infecciosos (*Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium tuberculosis*, neumonías necrosantes), enfermedades pulmonares intersticiales y del colágeno, histiocitosis

de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis y fibrosis quística⁽³⁾.

La fisiopatología del NES es multifactorial y sigue siendo desconocida. El aire entra en la cavidad pleural tras la rotura alveolar como resultado de la necrosis pulmonar periférica o dependiendo del mecanismo propio de cada enfermedad de base. El riesgo de recidiva estaría aumentado en pacientes añosos con presencia de fibrosis pulmonar o enfisema pulmonar.

En ocasiones, tanto el NEP como el NES puede llevar asociado un derrame pleural (10-20%) debido a la irritación pleural por el aire y más infrecuente cursar con hemotórax.

Neumotórax catamenial

El neumotórax catamenial ocurre en mujeres generalmente con antecedentes de endometriosis, y se produce coincidiendo con el ciclo menstrual, aunque también se han descrito casos en el período premenstrual e incluso intermenstrual.

Se pueden distinguir 2 escenarios: pacientes en los que se evidencia en la cirugía orificios diafragmáticos, que son aproximadamente un 50% de los casos, en los que habría que actuar a este nivel, y un segundo grupo sin orificios diafragmáticos, en los que no hay un tratamiento definido. Algunos autores recomiendan el tratamiento local sobre el diafragma por la posibilidad de que estos orificios pasen inadvertidos, más la abrasión de la pleura parietal convencional.

La amenorrea inducida, se reserva como tratamiento de apoyo a la cirugía hasta que se consoliden las adherencias en la superficie diafragmática⁽⁴⁾.

Neumotórax adquirido iatrogénico

Se presenta como consecuencia de procedimientos invasivos torácicos, cervicales o abdominales altos: toracocentesis, cateterización venosa central, biopsias pulmonares percutáneas, biopsias pleurales, biopsia hepática, biopsias trans-tráqueo-bronquiales, bloqueo nervioso, acupuntura y después de la cirugía. Habitualmente son de pequeño tamaño y pueden cursar asintomáticos, la mayoría se resuelven espontáneamente no requiriendo de tratamiento.

El neumotórax por barotrauma se produce por un aumento excesivo de la presión dentro del sistema respiratorio. Provoca una ruptura de alvéolos, lo que puede dar lugar a un enfisema subcutáneo, un neumomediastino, neumotórax o, incluso, emboliza-

ción arterial gaseosa. Se ha relacionado con el uso de volúmenes corrientes altos y con una elevada presión positiva al final de la espiración.

Neumotórax traumático

El neumotórax traumático se ocasiona por una lesión pulmonar por impacto, que provoca la entrada de aire en el espacio pleural. La etiología más frecuente es la fractura costal que perfora el parénquima pulmonar. La herida torácica penetrante y las lesiones traumáticas del árbol traqueobronquial se ven menos frecuentemente.

Se clasifican en:

- Abiertos: el aire entra en la cavidad pleural a través de una solución de continuidad en la pared torácica.
- Cerrados: no existe una solución de continuidad en la pared torácica. El mecanismo lesional suele ser una costilla fracturada que perfora el parénquima pulmonar o bien a través de un traumatismo que ocasione un aumento brusco de la presión intratorácica.

Es frecuente que el neumotórax traumático se acompañe de hemotórax.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Es de especial relevancia investigar si el neumotórax es primario o secundario, si es un primer episodio o una recidiva. Por lo tanto, es importante realizar una adecuada anamnesis y exploración física.

La valoración y cuantificación radiográfica del tamaño y volumen del neumotórax deben acompañarse de la evaluación del estado clínico del paciente, el tipo de NE y la presencia o ausencia de fugas de aire, con vistas a determinar la actitud terapéutica más adecuada.

CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Generalmente, la sintomatología depende del grado de colapso pulmonar, de la disminución de la capacidad ventilatoria y de la reserva funcional respiratoria del paciente. En más del 10% de los casos, sobre todo en los NEP, puede ser asintomático. Sin embargo, cuando hay síntomas, aproximadamente el 80% presentan clínica en reposo o realizando una actividad normal.

La sintomatología que más frecuentemente nos encontramos es:

- *Dolor torácico* (pleurítico) de inicio agudo, generalmente se localiza en la región posterior del tórax y se acentúa con los movimientos respiratorios. En ocasiones, se irradia hacia el cuello o hacia el abdomen. El dolor puede ser leve o severo al comienzo y continuar como dolor sordo.
- *Taquipnea, taquicardia y disnea*, más intensas en enfermos con enfermedad pulmonar previa.
- *Tos seca* o, más esporádicamente, *expectoración hemoptoica, síncope*.
- Otras manifestaciones: enfisema subcutáneo; hipoxemia, hipercapnia; alcalosis respiratoria.

En el examen físico podemos encontrar a menudo la tríada clásica descrita por Gailliard:

1. Disminución o ausencia de vibraciones vocales.
2. Hipersonoridad o timpanismo.
3. Disminución o ausencia de murmullo vesicular.

La comparación entre ambos hemitórax ayuda a diferenciar estos signos clínicos.

Con respecto a la estabilidad clínica del neumotórax, según los criterios del *American College of Chest Physicians* (ACCP), un neumotórax es clínicamente estable cuando la frecuencia respiratoria es menor de 24 respiraciones/min, la frecuencia cardíaca se encuentra entre 60 y 120 lat/min, la presión arterial sistémica está en el rango de la normalidad, la saturación arterial de oxígeno respirando aire ambiente es mayor del 90% y, por último, el paciente puede pronunciar frases completas entre respiraciones. La guía de la BTS añade como marcador de estabilidad clínica la ausencia de disnea.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ante la sospecha clínica de Nx, se debe realizar un estudio de radiología simple posteroanterior y lateral en inspiración para confirmar el diagnóstico. En los casos dudosos, se puede hacer una radiografía en inspiración-espiración. El diagnóstico definitivo se establece visualizando la línea de la pleura visceral en la radiografía, además se puede apreciar hiperclaridad y ausencia de la trama vascular⁽⁵⁾.

Otros hallazgos pueden ser:

- Derrame pleural (10-20%).
- Neumotórax a tensión: en este caso se evidencia una depresión del hemidiafragma homolateral y un desplazamiento del mediastino hacia el lado contrario.
- Enfisema subcutáneo y/o mediastínico.

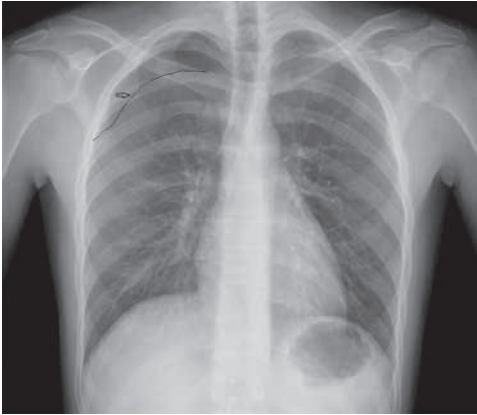


Figura 1. Neumotórax parcial.

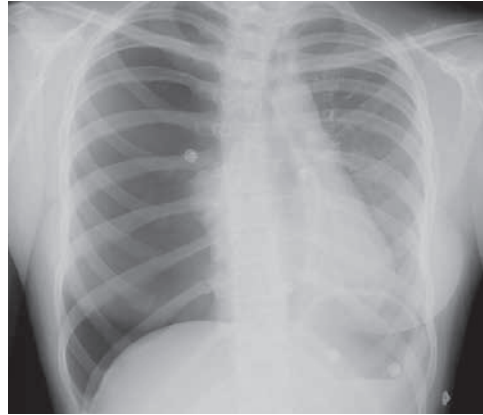


Figura 2. Neumotórax total.

La TC se reservará para cuando haya dificultad en diferenciar un neumotórax de una enfermedad pulmonar bullosa; cuando se sospeche colocación anómala del tubo torácico, cuando resulte difícil interpretar la radiografía simple de tórax por la existencia de enfisema subcutáneo y para planificar la intervención quirúrgica.

En los casos en los que haya una disminución significativa de la saturación de oxígeno o antecedentes respiratorios se efectuará una gasometría arterial que mostrará una mayor menor hipoxemia arterial con un aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno y alcalosis respiratoria aguda.

El electrocardiograma no se realiza de forma sistemática a los pacientes con neumotórax. Si el paciente presenta un neumotórax masivo izquierdo, puede ocasionar una disminución del voltaje del complejo QRS y una inversión de la onda T.

CUANTIFICACIÓN RADIOLÓGICA DEL NEUMOTÓRAX ESPONTÁNEO

Al no haber consenso con respecto al método para cuantificar el tamaño o el grado de colapso pulmonar o el volumen de aire acumulado, se ha empleado una gran variedad de métodos y graduaciones: desde el índice de Light, con la fórmula de los diámetros del pulmón y del hemitórax al cubo, hasta el cálculo de la distancia interpleural media y su ajuste en un nomograma propuesto por Rhea. No obstante, la mayoría de las clasificaciones subestiman su volumen y cada vez el porcentaje de colapso pulmonar es menos relevante para el tratamiento del mismo; con el método de cuantificación que expondremos a continuación,

junto con la valoración del estado clínico del paciente es suficiente para tomar una actitud terapéutica.

Siguiendo la normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la SEPAR, el neumotórax según la radiografía se cuantifica en:

- Parcial si la separación de la pleura visceral ocupa una parte de la cavidad pleural, siendo la más frecuente la apical (Fig. 1).
- Completo, cuando la separación entre la pleura visceral y la parietal se produce a todo lo largo de la cavidad pleural, pero sin llegar al colapso total
- Total, si hay colapso pulmonar con formación uniforme de un muñón (Fig. 2).

TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico en el neumotórax es la reexpansión del pulmón con la menor morbilidad posible, evitar las recidivas y tratar de forma adecuada los síntomas que provoca, así como la enfermedad de base que lo ha ocasionado en los NES.

Disponemos de múltiples opciones de tratamiento desde la abstención terapéutica y observación domiciliaria (el aire se reabsorbe alrededor del 1 al 2% de su volumen al día); reposo hospitalario con oxigenoterapia, que aumenta 4 veces la tasa de reabsorción; punción evacuadora; catéter pleural fino con o sin aspiración; drenaje pleural grueso con o sin aspiración; drenaje y pleurodesis química; toracoscopia y pleurodesis; VATS con resección de bullas; toracotomía y abrasión pleural o pleurectomía. Independientemente del tipo de tratamiento, se debe aconsejar abandonar el tabaco a los fumadores, así como unas medidas

generales destacando una adecuada analgesia, profilaxis antitrombótica y digestiva⁽⁶⁾.

La elección del tratamiento depende de varios factores: volumen del neumotórax, sintomatología, situación basal del paciente, tipo etiológico, presencia de patología pulmonar, número de episodios, profesión del paciente y la práctica de actividades de riesgo.

TRATAMIENTO DEL NEP

La mayoría de los casos se resuelve mediante observación o bien con procedimientos poco invasivos y, por consiguiente, con escasa repercusión en la actividad diaria de estos pacientes.

Si el paciente presenta un neumotórax parcial sin disnea, la observación domiciliaria y seguimiento ambulatorio es la actitud de elección, si el paciente está bien informado de las posibles complicaciones y tiene un hospital cercano (es recomendable valorar al paciente antes del alta pasadas entre 3 y 6 horas desde la primera radiografía). En caso contrario, se haría una observación hospitalaria.

En ambos casos es razonable evaluar al paciente entre los 2 y 14 días al alta para comprobar la correcta expansión pulmonar y ausencia de complicaciones⁽⁷⁾.

Si el paciente presenta un neumotórax completo o un neumotórax parcial con disnea, la punción aspiración o el drenaje de pequeño calibre es el procedimiento de elección.

Los métodos de aspiración simple son variados: desde el uso de un catéter venoso, hasta la utilización de equipos con drenajes torácicos de pequeño calibre que pueden retirarse una vez comprobada la reexpansión. La diferencia entre aspiración simple y colocación de drenaje torácico de pequeño calibre, por tanto, reside en el tiempo que permanece colocado. En todos los casos, antes de dar el alta se debe comprobar la ausencia de fuga y realizar una radiografía de tórax para comprobar la reexpansión pulmonar.

Los pacientes con reexpansión pulmonar completa y fuga aérea mantenida deben conectarse a un sistema unidireccional, que en la mayoría de los casos consigue la resolución del neumotórax. En pacientes colaboradores y con domicilio cercano al centro este sistema permite el tratamiento ambulatorio⁽⁸⁾.

Respecto al uso de aspiración, no hay evidencias en cuanto a que el uso precoz acelere la resolución del neumotórax, y en algunos casos retrasa el cese de la fuga aérea. Se usa de forma empírica en algu-

nos centros en casos de fuga persistente o falta de expansión pulmonar.

Las indicaciones de tratamiento quirúrgico en el NEP son:

- En el primer episodio, por motivos sociales o laborales (tripulación aérea, buzos o personas que viven aisladas o en zonas mal comunicadas).
- Neumotórax recidivante.
- Neumotórax contralateral.
- Neumotórax bilateral simultáneo.
- Fuga persistente durante más de cinco días.
- Ausencia de reexpansión pulmonar.
- Neumotórax a tensión o muy mal tolerado clínicamente, en el primer episodio.
- Hemotórax espontáneo importante asociado.

TRATAMIENTO DEL NES

En los casos de NES parciales sin disnea también se contempla la observación clínica, pero en este caso el ingreso hospitalario suele ser necesario por la patología de base. Si el paciente permanece estable, no requerirá procedimiento invasivo alguno, pudiéndose dar de alta con control ambulatorio.

La gran mayoría de estos pacientes se encontrarán inestables o tendrán neumotórax completos, por lo que precisarán de la colocación de un drenaje, en este caso se aconsejará un drenaje grueso (> 16F) con sello de agua y, si no se consigue la reexpansión pulmonar completa, se requerirá aspiración pleural.

Cuando se consiga la expansión pulmonar completa sin fuga aérea durante más de 24 horas, se procederá a la retirada del drenaje. También en este caso se plantea con más frecuencia el pinzado de drenaje previo a la retirada, con el fin de evitar recidivas precoces.

Si tanto la expansión pulmonar como el cese de la fuga aérea no se producen, el procedimiento quirúrgico indicado es la pleurodesis abrasiva con resección de bulla por VATS.

En casos de mal pronóstico o contraindicación quirúrgica estaría aceptada la aplicación de talco intrapleural⁽⁹⁾.

COMPLICACIONES

Se debe informar a los pacientes de las infrecuentes pero graves complicaciones, inmediatas o tardías, que se derivan del neumotórax en sí o de las actitudes terapéuticas aplicadas. Cabe destacar⁽¹⁰⁾:

- El edema pulmonar por reexpansión brusca del neumotórax de gran volumen o por neumotórax de varios días de evolución (10%).
 - Reacción vagal, relativamente frecuente con la correspondiente hipotensión por el dolor o la sugestión.
 - Neuralgia intercostal.
 - Neumotórax bilateral simultáneo (2%).
 - Neumomediastino y enfisema subcutáneo: este aire proviene de la rotura alveolar y progresa a través del intersticio pulmonar, llegando al mediastino. No suele tener importancia clínica aunque sí precisa vigilancia.
 - Hemoneumotórax: aquel en el que junto al neumotórax aparece un derrame pleural de forma rápida, junto con caída del hematocrito y posible inestabilidad hemodinámica del paciente. Habitualmente se produce por rotura de adherencias vascularizadas o laceración de un vaso al introducir el drenaje.
 - Neumotórax crónico: es aquel que dura más de 3 meses. Suele deberse a la existencia de adherencias pleurales o fístulas broncopleurales a través de una bulla o zonas patológicas del parénquima⁽¹¹⁾.
 - Pionemotórax: puede ser secundario a neumonía necrotizante y también a rotura esofágica.
2. Melton LJ, Hepper NGG, Offord KP. Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950-1974. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 120: 1379-82.
 3. Baumann MH. Management of spontaneous pneumothorax. *Clin Chest Med.* 2006; 27: 369-81.
 4. Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. *Chest Surg Clin N Am.* 1998; 8: 449-72.
 5. Jordan KG, Kwong JS, Flint J, Muller NL. Surgically treated pneumothorax: radiologic and pathologic findings. *Chest.* 1997; 111: 280-5.
 6. Janssen SP, Schramel FM, Sutedja TG, Cuesta MA, Oosterhuis WP, Postmus PE. Videothoracoscopic appearance of first and recurrent pneumothorax. *Chest.* 1995; 108: 330-4.
 7. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax.* 2002; 57: 289-304.
 8. Rivas de Andrés JJ, Jiménez López FJ, López-Rodó LM, Pérez Trullén A, Torres Lanzas J. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44(8): 437-48.
 9. Peñalver C, Lorenzo M, Sánchez F. Neumotórax. En: Soto Campos JG, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología.* 2ª edición. p. 665-74.
 10. Noppen M. Pneumothorax and bronchopleural fistula. *Eur Respir Mon.* 2006; 36: 165-76.
 11. Chee CBE, Abisheganaden J, Yeo JKS, Lee P, Huan PYM, Poh SC, et al. Persistent air-leak in spontaneous pneumothorax – clinical course and outcome. *Respir Med.* 1998; 92: 757-61.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henry A, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax.* 2003; 58 Suppl 2: 39-52.

Paciente subsidiario de trasplante pulmonar. Manejo del enfermo trasplantado

F. Santos Luna, J. Redel Montero, M.J. Cobos Ceballos, I.M. Ordóñez Dios

PACIENTE SUBSIDIARIO DE TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar (TP) está indicado en pacientes con enfermedad respiratoria crónica avanzada y expectativa de vida corta, a pesar de un tratamiento médico adecuado⁽¹⁾. El objetivo principal, mejorar la supervivencia, ha sido documentado en pacientes con fibrosis quística y fibrosis pulmonar, no siendo tan patente en pacientes con enfisema⁽²⁾. El segundo objetivo va más allá de la supervivencia y se centra en la mejora de la calidad de vida durante los años de vida ganados. Ambos objetivos tienen la misma trascendencia. Los candidatos a TP han de estar bien informados acerca de las expectativas del trasplante, de sus posibilidades de éxito y de los riesgos que conlleva y deberán mostrar una adecuada disposición y adherencia a los tratamientos^(3,4).

Indicaciones del trasplante pulmonar

La adecuada selección de los candidatos es un factor que influye de forma decisiva en los resultados del trasplante. Existen distintas guías que nos ayudan a decidir qué pacientes reúnen criterios para ser considerados candidatos, cuál es el momento de remitirlos al centro trasplantador y cuál el de incluirlos en lista de espera para trasplante^(3,4). Desde un punto de vista teórico, cualquier paciente que padezca una enfermedad respiratoria en estadio avanzado e irreversible podría ser considerado candidato a TP. En la práctica esta opción terapéutica está sujeta a importantes limitaciones debido a su elevada morbimortalidad. La

escasez de órganos disponibles para TP obliga a su máximo aprovechamiento, de modo que el tratamiento se ofrece a las personas que tienen una alta probabilidad de superar el complejo curso perioperatorio. Los candidatos han de estar libres de contraindicaciones y comorbilidades significativas que puedan influir negativamente en la supervivencia⁽⁴⁾. El trasplante habrá de plantearse cuando el pronóstico vital del paciente se vea seriamente comprometido, de modo que las opciones de supervivencia sin este tratamiento sean inferiores a las ofertadas por él^(2,4). Aunque no hay parámetros inequívocos, hay datos que nos ayudan a valorar, en las principales indicaciones, cuál es el momento óptimo para derivar a los pacientes al centro trasplantador y para considerar su inclusión en lista de espera.

Derivación de candidatos al grupo de trasplante

En general, la remisión de un paciente al hospital trasplantador para su valoración como candidato ha de considerarse cuando la supervivencia previsible, en un periodo de 2 o 3 años, sea inferior al 50% o cuando el deterioro funcional sea avanzado o rápidamente progresivo pese a las medidas terapéuticas instauradas^(1,2). El tiempo de permanencia de los candidatos en lista de espera va a depender de diversos factores: la actividad del grupo trasplantador, la necesidad de trasplantar uno o los dos pulmones, la cantidad de pacientes en lista de espera y determinadas características específicas del receptor, de manera que los

TABLA 1. Guías para la derivación y la indicación de trasplante pulmonar en las diversas enfermedades respiratorias (modificado de las referencias 3 y 4).**Enfermedad pulmonar obstructiva crónica****Guía para derivar a los pacientes**

- Enfermedad progresiva a pesar de tratamiento óptimo médico, incluyendo oxigenoterapia y rehabilitación respiratoria
- Paciente no candidato a cirugía o tratamiento endoscópico de reducción de volumen
- Índice BODE entre 5 y 6
- PaCO₂ > 50 mmHg y/o PaO₂ < 60 mmHg
- FEV₁ < 25 % del teórico

Guía para indicar el trasplante

- Índice BODE ≥ 7
- FEV₁ < 15% del teórico
- Tres o más agudizaciones graves en el año previo
- Agudización severa con fallo ventilatorio hipercápnico
- Hipertensión pulmonar, *cor pulmonale* o ambos, pese a oxigenoterapia continua

Fibrosis quística y otras causas de bronquiectasias**Guías para derivar**

- FEV₁ < 30% del teórico o en rápido descenso (en particular en mujeres jóvenes), infectados con micobacterias no tuberculosas o *Burkholderia cepacia complex* y/o diabetes
- Distancia recorrida en P6MM < 400 metros
- Hipertensión pulmonar, definida como PAP sistólica > 35 mmHg o PAP media > 25 mmHg, en ausencia de fallo agudo hipoxémico
- Deterioro clínico con incremento en la frecuencia de exacerbaciones asociado a:
 - Episodio de hospitalización que requiera VMNI
 - Incremento de resistencias a antibioterapia utilizada con recuperación no completa de las agudizaciones
 - Desnutrición incontrolable a pesar de suplementos nutricionales
 - Neumotórax
 - Hemoptisis no controlable con embolizaciones terapéuticas

Guías para indicar el trasplante

- Insuficiencia respiratoria crónica (PaO₂ < 60 mmHg y/o PaCO₂ > 50 mmHg)
- Necesidad de VMNI a largo plazo
- Hipertensión pulmonar
- Incremento en el número de hospitalizaciones
- Rápido empeoramiento de la función pulmonar
- Clase funcional III - IV NYHA/OMS

.../...

pacientes con tallas extremas y grupo sanguíneo O tienden a permanecer, por lo general, más tiempo en lista de espera. Las personas que padecen fibrosis pulmonar soportan peor los tiempos de espera largos y tienen tasas de mortalidad en espera de trasplante superiores a los que padecen enfisema⁽⁵⁻⁷⁾. Es aconsejable que la derivación sea precoz, pues dará tiempo a realizar adecuadamente el proceso de evaluación de candidatos y a establecer estrategias dirigidas a corregir o controlar comorbilidades que puedan tener un impacto pronóstico negativo sobre el TP^(1,3,8).

Criterios específicos según la enfermedad de base

No existen estudios controlados que permitan asentar con máximo nivel de evidencia las recomen-

daciones para derivar a los candidatos a TP. Las guías publicadas se basan en estudios retrospectivos de un único centro, en datos obtenidos de los registros de pacientes y en consensos de expertos. La decisión de derivar a un candidato a trasplante no deberá basarse en un único criterio, pues no existen criterios únicos que permitan determinar la mortalidad inmediata con el suficiente valor predictivo. Hay que tomar en consideración una diversidad de datos clínicos, como frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, necesidad de oxigenoterapia, deterioro nutricional, etc., y de datos funcionales como intensidad y ritmo de la pérdida funcional, en base a espirometrías, gasometrías, pruebas de esfuerzo, etc.⁽³⁾. Las recomendaciones para la derivación al equipo trasplantador y la indicación de trasplante se resumen en la tabla 1.

TABLA 1. (Continuación) Guías para la derivación y la indicación de trasplante pulmonar en las diversas enfermedades respiratorias (modificado de las referencias 3 y 4).**Enfermedad pulmonar intersticial difusa****Guías para derivar**

- Evidencia histológica o radiológica de neumonitis intersticial usual (NIU) o neumonitis intersticial no específica (NINE) fibrótica, independientemente de su repercusión funcional
- Disminución de la FVC < 80% del teórico o de la DLCO < 40%
- Disnea o limitación funcional atribuibles a la enfermedad pulmonar
- Necesidad de oxigenoterapia en reposo o al esfuerzo
- En EPID de predominio inflamatorio, tras fallo terapéutico

Guía para indicar el trasplante

- Descenso de la FVC \geq 10% y/o de la DLCO \geq 15% a lo largo de 6 meses de seguimiento
- Descenso de la SaO₂ por debajo del 88% durante la P6MM o distancia recorrida inferior a 250 metros o un descenso > 50 metros a lo largo de 6 meses de seguimiento
- Hipertensión arterial pulmonar
- Hospitalización por neumotórax o exacerbación aguda

Hipertensión arterial pulmonar**Guías para derivar**

- Clase funcional III o IV NYHA/OMS, independientemente del tratamiento en curso
- Enfermedad rápidamente progresiva
- Paciente que requiere terapia parenteral con prostaciclina o derivados, independientemente de la clase funcional
- Enfermedad venooclusiva o hemangiomas capilar pulmonar

Guías para indicar el trasplante

- Persistencia en clase funcional III o IV, a pesar de terapia combinada, incluyendo prostaciclina o derivados
- Distancia recorrida < 350 metros en la PM6M
- Índice cardíaco < 2 L/min/m²
- Presión de aurícula derecha > 15 mmHg
- Episodio de hemoptisis amenazante, derrame pericárdico o signos de fracaso cardíaco derecho progresivo (insuficiencia renal, aumento de bilirubina o del BNP o ascitis recurrente)

PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono; NIU: neumonía intersticial usual; NINE: neumonía intersticial no específica; FVC: capacidad vital forzada; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; PM6M: prueba de marcha durante 6 minutos; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud.

1. Trasplante pulmonar pediátrico

Las indicaciones del TP pediátrico también han evolucionado. La fibrosis quística es la principal indicación en niños mayores de 10 años. En ellos, son válidos los criterios de derivación y trasplante de los adultos con esta patología. En niños pequeños las indicaciones son más heterogéneas (hipertensión pulmonar, enfermedades cardíacas o vasculares congénitas, anomalías del desarrollo pulmonar, etc.), por lo que no pueden establecerse indicaciones precisas^(7,9).

2. Retrasplante pulmonar

No existen criterios definidos para indicar el retrasplante pulmonar. La indicación está limitada por la falta de donantes y por la gran dificultad técnica que condiciona una elevada mortalidad precoz. La opción se contempla en casos seleccionados de pacientes,

por lo general jóvenes, además de autónomos, sin comorbilidad significativa y con deterioro funcional grave y progresivo debido a rechazo crónico de un TP previo⁽⁷⁾. El difícil equilibrio entre equidad, justicia y eficiencia hace que la opción del retrasplante se deba contemplar de forma individualizada.

Contraindicaciones del trasplante pulmonar

El TP es un procedimiento complejo con elevada morbimortalidad perioperatoria. El proceso de evaluación de candidatos deberá incluir un estudio exhaustivo, dirigido tanto a confirmar el grado de deterioro clínico y funcional, como a rastrear la existencia de comorbilidades y condiciones médicas o psicosociales que puedan repercutir negativamente en los resultados, incrementando el riesgo habitual del procedimiento⁽⁸⁾.

TABLA 2. Contraindicaciones del trasplante pulmonar (modificado de las referencias 3 y 4).**Contraindicaciones absolutas**

- Enfermedad neoplásica maligna con intervalo libre de enfermedad < 5 años, con excepción de carcinomas cutáneos epidermoides y de células basales
- Disfunción avanzada e intratable de cualquier otro órgano principal (corazón, hígado, riñón). En casos muy seleccionados, puede considerarse el trasplante combinado de pulmones y otros órganos (corazón, hígado, riñones)
- Enfermedad arterioesclerótica no reversible con disfunción orgánica y/o enfermedad coronaria no revascularizable
- Cualquier episodio de inestabilidad aguda como sepsis, infarto de miocardio y fallo hepático
- Diátesis hemorrágica no corregible
- Infección crónica por microorganismos muy virulentos y/o resistentes escasamente controlados antes del trasplante
- Tuberculosis activa
- Deformidad significativa de la pared torácica o columna vertebral que pueda condicionar restricción en el periodo postrasplante
- Obesidad tipo II o III, con índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m²
- Limitación funcional grave con escasas posibilidades de rehabilitación
- Condiciones psicológicas o psiquiátricas que supongan una incapacidad para cooperar y cumplir el tratamiento médico indicado
- Falta de adherencia al tratamiento demostrada o incapacidad para cumplir el tratamiento indicado, el seguimiento médico o ambos
- Falta de soporte socio-familiar consistente
- Adicción activa o en tiempo inferior a 6 meses a sustancias como alcohol, tabaco, narcóticos o tóxicos ilegales

Contraindicaciones relativas

- Edad > 65 años
- Obesidad tipo I, definida por un IMC > 30 kg/m²
- Desnutrición grave o progresiva
- Osteoporosis grave sintomática
- Cirugía torácica previa con resección pulmonar
- Pacientes infectados por VHC y/o VHB, en ausencia de datos clínicos, analíticos y radiológicos de cirrosis hepática e hipertensión portal y que además permanezcan estables con terapia específica
- Pacientes infectados por el VIH, con enfermedad controlada y ausencia de replicación viral y que no padezcan ningún proceso patológico definitorio de SIDA, siempre individualizando cada caso y según criterios del centro trasplantador
- Colonización por bacterias multiresistentes o de alta virulencia, hongos o micobacterias
- Infección por *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* y *Micobacterium abscessus* multiresistentes si son correctamente tratadas y presentan cultivos negativos durante aproximadamente un año
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) y/o soporte de circulación extracorpórea. Se contemplarán casos seleccionados de pacientes jóvenes con fibrosis quística que requieran VMI por progresión de su enfermedad, estando libres de sepsis
- Cardiopatía isquémica susceptible de ser repermeabilizada mediante *by-pass* o mediante la colocación de *stents*
- Otras condiciones médicas, como diabetes, hipertensión arterial, epilepsia, úlcera péptica o enfermedad por reflujo gastroesofágico deberán ser tratadas y controladas antes del trasplante

Las contraindicaciones absolutas son condiciones que gravan de tal manera el pronóstico del TP que lo hacen intolerable. Pueden ser controlables, como la existencia de obesidad o desnutrición extremas o no controlables, como la presencia de un tumor maligno; en el primer caso, las medidas adecuadas pueden revertir la contraindicación, lo que difícilmente va a ocurrir en el segundo. Las contraindicaciones relativas se erigen en factores de riesgo que, considerados de forma aislada, no suelen tener peso suficiente para contraindicar el tratamiento, aunque la suma de varias de ellas puede elevar el riesgo hasta rangos inaceptables, de manera que la indicación sea desestimada. La tabla 2 resume las contraindicaciones absolutas y relativas que suelen ser consideradas en los candidatos a TP.

MANEJO DEL PACIENTE TRASPLANTADO DE PULMÓN

Pese a los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, la complejidad de la cirugía, junto a la fragilidad del pulmón trasplantado, su continua exposición al medio externo y el obligado ambiente de inmunosupresión, condicionan un riesgo elevado de complicaciones de diversa índole que se relacionan en la tabla 3. Analizaremos las más relevantes.

Disfunción primaria del injerto

Se desarrolla en las primeras 72 horas tras el TP, afectando entre el 10 y el 25% de los pacientes trasplantados⁽¹⁰⁾. Se debe a disfunción endotelial, consecuencia de la isquemia seguida de la reperusión del

| TABLA 3. Complicaciones posibles tras el trasplante pulmonar | |
|--|---|
| Complicaciones precoces | Complicaciones tardías |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Disfunción primaria del injerto 2. Complicaciones inmunológicas: <ul style="list-style-type: none"> – Rechazo hiperagudo – Rechazo agudo 3. Complicaciones del espacio pleural: <ul style="list-style-type: none"> – Derrame pleural – Hemotórax – Neumotórax 4. Complicaciones esqueléticas: <ul style="list-style-type: none"> – Fracturas costales – Fracturas/aplastamientos vertebrales – Dehiscencia del esternón – Osteomielitis del esternón 5. Complicaciones hematológicas: <ul style="list-style-type: none"> – Anemia – Leucopenia – Pancitopenia 6. Complicaciones neurológicas: <ul style="list-style-type: none"> – Temblores – Convulsiones – Encefalopatía (anóxica, desmielinizante) – Encefalitis y meningoencefalitis – Paresia/parálisis de nervio vago (condiciona gastroparesia y atonía gástrica) – Paresia/parálisis del nervio frénico (condiciona disfunción diafragmática) – Mononeuropatía periférica 7. Complicaciones cardiovasculares: <ul style="list-style-type: none"> – Inestabilidad hemodinámica y shock (hemorrágico, séptico, distributivo) – Arritmias (fibrilación auricular, taquicardia auricular ectópica) – Trombosis auricular o de venas pulmonares – Dehiscencia de las suturas vasculares – Tromboembolismo pulmonar 8. Infecciones: <ul style="list-style-type: none"> – Bacterianas (bacterias gram-negativas, cocos gram-positivos) – <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – Víricas (citomegalovirus, herpesvirus, virus Epstein-Barr) – Fúngicas (<i>Aspergillus</i> sp, <i>Candida</i> sp, <i>Scedosporium apiospermum</i>, <i>Pneumocystis jiroveci</i>) 9. Complicaciones de las vías aéreas: <ul style="list-style-type: none"> – Estenosis – Necrosis – Dehiscencia – Broncomalacia – Fístulas bronquiales (bronco-pleurales, bronco-pericárdicas, bronco-vasculares) 10. Complicaciones digestivas: <ul style="list-style-type: none"> – Complicaciones de la vía biliar (colecistitis, colelitiasis) – Síndromes diarreicos – Hemorragia digestiva alta – Obstrucción intestinal – Gastroparesia – Reflujo duodeno-gastro-esofágico | <ol style="list-style-type: none"> 1. Disfunción crónica del injerto pulmonar (CLAD) 2. Complicaciones metabólicas: <ul style="list-style-type: none"> – Diabetes mellitus – Hiperlipidemia – Hipertensión arterial – Insuficiencia renal aguda y crónica 3. Tumores: <ul style="list-style-type: none"> – Tumores cutáneos – Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) – Tumores de órgano sólido – Sarcoma de Kaposi 4. Infecciones del periodo tardío: <ul style="list-style-type: none"> – Ligadas al desarrollo de CLAD |

injerto. Se manifiesta como edema pulmonar e hipoxemia en grado variable de gravedad. Su manejo incluye la aplicación de modalidades ventilatorias adecuadas

y el uso de óxido nítrico inhalado. Los casos graves o refractarios obligan a la instauración de técnicas de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO)⁽¹¹⁾.

Infecciones

Junto con la disfunción crónica del injerto, son la principal causa de mortalidad, tanto precoz como tardía, de los pacientes sometidos a un TP⁽¹²⁾. En las infecciones respiratorias del periodo precoz, juegan un papel patogénico: la colonización previa del donante y del receptor, la isquemia, la manipulación de las vías aéreas, el tratamiento inmunosupresor y el menoscabo de los mecanismos de defensa: tos, aclaramiento mucociliar y drenaje linfático.

El abordaje de las infecciones se inicia en el periodo pretrasplante, con un estudio del estado inmunológico y un rastreo de posibles microorganismos colonizadores en el candidato. El manejo de las infecciones respiratorias postrasplante se centra en varias premisas:

- El diagnóstico sigue los criterios habituales, aunque la presentación puede ser atípica.
- En todos los casos se iniciará en el tiempo quirúrgico una antibioterapia empírica basada en los aislamientos pretrasplante, el conocimiento de la flora habitual del hospital y de los patrones de sensibilidad/resistencia. Si no hay aislamientos previos, el tratamiento deberá cubrir bacterias gram-negativas y *Staphylococcus aureus* (cefalosporinas de 3ª generación, carbapenemas o piperacilina-tazobactam, cualquiera de ellos asociado a clindamicina o vancomicina).
- Se realizarán cultivos de secreciones del donante y del receptor. Según los resultados, se modificará o no la pauta empírica inicial.
- Se considerará patógeno potencial a todo microorganismo aislado en los primeros días postrasplante y habrá de ser tratado según su patrón de sensibilidad/resistencia.
- Cualquier sospecha de infección *de novo* obligará a la toma de muestras para cultivo y a iniciar una pauta antibiótica empírica, hasta tener resultados de los mismos.

1. Infecciones bacterianas

Son comunes en la fase precoz tras el TP y vuelven a cobrar interés en periodos más avanzados del seguimiento, si se desarrolla disfunción crónica del injerto. Casi la mitad de las neumonías se presentan en el 1^{er} mes y los patógenos más frecuentemente aislados son *Pseudomonas* sp, *Acinetobacter* sp y *Staphylococcus aureus*⁽¹³⁾.

2. Infecciones víricas

La más importante en el paciente con TP es la infección por citomegalovirus (CMV). La transmisión del virus puede producirse a través del injerto; también puede deberse a infección *de novo* de la comunidad o a reactivación de virus endógenos. El diagnóstico de infección por CMV se basa en detectar replicación del virus en sangre. Hablamos de enfermedad por CMV probable cuando la replicación viral se acompaña de un cuadro clínico compatible, ya sea un síndrome viral o afectación orgánica (neumonitis, gastroenterocolitis, hepatitis, encefalitis, retinitis, etc.). El diagnóstico de certeza requiere el aislamiento de CMV en cultivos o cambios histológicos característicos en muestras de biopsia⁽¹⁴⁾. Por consenso, la profilaxis frente a CMV en TP es universal, independientemente del estado serológico frente al virus del donante y el receptor. Esta práctica reduce la incidencia de enfermedad por CMV entre el 58% y el 80%⁽¹⁴⁾. La profilaxis se inicia con ganciclovir intravenoso y se continúa con valganciclovir oral, que se prolongará, a ser posible, hasta el 6º mes tras el trasplante. La enfermedad por CMV puede tener lugar a los pocos días o semanas de concluir la profilaxis. Su tratamiento también se basa en ganciclovir/valganciclovir, a doble dosis de la utilizada en profilaxis⁽¹⁵⁾.

3. Infecciones fúngicas

Los hongos del género *Candida* suelen colonizar las vías respiratorias superiores y digestivas. Para su profilaxis se utilizan colutorios de nistatina. Las infecciones por hongos del género *Aspergillus*, en particular *Aspergillus fumigatus*, tienen una alta prevalencia tras el TP. El espectro clínico varía desde infecciones locales hasta formas angioinvasivas o diseminadas, que acarrear importante mortalidad. La profilaxis antifúngica universal con un derivado de anfotericina B liposomal o lipídico administrado por vía inhalatoria es la pauta habitual en los grupos trasplantadores españoles⁽¹⁶⁾. En función del riesgo individual puede asociarse un antifúngico sistémico, oral o intravenoso. La duración de la profilaxis antifúngica varía según los grupos desde los primeros meses tras el TP a un tiempo indefinido. La infección por hongos filamentosos emergentes, como *Scedosporium apiospermum*, son afortunadamente raras, pues su resistencia innata a antifúngicos plantea grandes dificultades para establecer un tratamiento eficaz. La infección por *Pneumocystis jirovecii* ha sido virtualmente eliminada gracias a la profilaxis universal con trimetoprim-sulfametoxazol.

Rechazo del injerto pulmonar

Pese a la enérgica inmunosupresión que se utiliza en el TP, el rechazo, tanto agudo como crónico, alcanza la mayor incidencia de todos los trasplantes de órganos sólidos. En los mecanismos inmunológicos del rechazo están implicados tanto la inmunidad innata como la adaptativa, mediadas por neutrófilos y células dendríticas y moduladas por células NK (*natural killer*). En los últimos años también se han mostrado evidencias de que la inmunidad humoral, mediados por anticuerpos (Ac), también juega un papel en los mecanismos del rechazo. Describimos las distintas formas fenotípicas de rechazo en el TP.

1. Rechazo hiperagudo

Es la forma más dramática de rechazo del injerto pulmonar. Se produce de inmediato, tras la reperfusión del órgano injertado, en forma de disfunción aguda grave del injerto, manifestada por edema pulmonar masivo, trombosis, hemorragia y un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave, casi invariablemente fatal. Obedece a una respuesta inmunológica aguda debida a la presencia en el receptor de Ac preformados frente a antígenos (Ag) de histocompatibilidad y excepcionalmente frente a Ag naturales del grupo sanguíneo del donante, si existe error en el tipaje. La detección y tipificación pretrasplante de Ac preformados permite evitar a donantes que exhiben Ag frente a los que van dirigidos (*cross match* virtual), lo que ha reducido drásticamente esta complicación⁽¹⁷⁾.

2. Rechazo agudo

Aunque las modernas pautas de inmunosupresión han reducido su incidencia, el rechazo agudo (RA) sigue siendo una complicación que llega a afectar entre el 10 y el 25% de los receptores de TP, sobre todo durante los primeros meses. Constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo futuro de disfunción crónica del injerto. La presentación clínica es inespecífica, con tos, disnea, febrícula y estertores, así como leucocitosis con eosinofilia, infiltrados radiológicos y derrame pleural. Aunque el diagnóstico de presunción del RA puede apoyarse en la presentación clínica y la respuesta terapéutica a bolos de esteroides, el *gold standard* del diagnóstico, por su alta sensibilidad y especificidad, es el estudio histológico de muestras de biopsia transbronquial⁽¹⁸⁾. El tratamiento se basa en bolos intravenosos de metilprednisolona y optimización

de los niveles de inmunosupresores. En casos graves o recidivantes se contemplan cambios en el régimen de inmunosupresión.

3. Rechazo crónico

La forma clásica y más frecuente de presentación del rechazo crónico del injerto pulmonar es el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO). Viene definido por una obstrucción progresiva al flujo aéreo, resultado de un anormal remodelado de las vías aéreas pequeñas. En los últimos cinco años, la identificación de otras formas fenotípicas de deterioro funcional crónico, no encuadrables en la definición de SBO, han aportado un concepto más amplio, el de disfunción crónica del injerto pulmonar (CLAD). La CLAD se define por un descenso persistente y progresivo del FEV₁, con o sin descenso de la FVC, $\geq 10\%$ respecto al mejor valor basal observado⁽¹⁹⁾. Engloba varias formas fenotípicas: el propio SBO, una forma de obstrucción al flujo aéreo reversible, caracterizada por neutrofilia en el BAL y respuesta favorable a azitromicina (NRAD) y un síndrome restrictivo del injerto (RAS). La diferencia entre ellas se expone en la tabla 4⁽²⁰⁾. La CLAD es la principal causa de morbimortalidad a largo plazo del TP. De presentación tardía, alcanza su máxima incidencia en los dos primeros años tras el trasplante. Casi el 50% de los pacientes que sobreviven a los cinco años desarrollan CLAD, lo que empeora significativamente su pronóstico vital. El diagnóstico de la CLAD es de exclusión, tras descartar otras causas del deterioro funcional, como infecciones, complicaciones de la vía aérea, episodios de rechazo agudo, recurrencia de la enfermedad de base, complicaciones pleurales y diafragmáticas o hiperinflación del pulmón nativo. La figura 1 muestra un algoritmo propuesto para la evaluación clínica ante la sospecha de CLAD. El tratamiento del rechazo crónico establecido es difícil. La sospecha de SBO debe ir seguida de una pauta con azitromicina oral, pues hasta en un 40% de los casos se obtiene una respuesta favorable con aumento del FEV₁ $\geq 10\%$, lo que se corresponde por lo general con formas NRAD⁽²¹⁾. Los no respondedores a azitromicina suelen tener mala respuesta a cualquier otra terapia farmacológica, aunque se intentan diversas estrategias terapéuticas, como intensificar la inmunosupresión con bolos de corticoides o pautas que asocian everolimus. También se utilizan tratamientos con anticuerpos policlonales o monoclonales, así como terapias no farmacológicas,

TABLA 4. Formas fenotípicas de disfunción crónica del injerto pulmonar (CLAD). (Tomado de la referencia 20).

| Entidad | BOS clásico | NRAD | RAS |
|---------------------|---|--|---|
| Tiempo de inicio | Tardío (2-3 años postTP) prevalencia aprox. 80% a los 10 años del TP | Precoz (3-6 meses postTP) | Tendencia a ser tardío, pero puede ser precoz |
| Fisiología | Obstruiva ($FEV_1 \leq 80\%$ del valor basal estable) | Obstruiva ($FEV_1 \leq 80\%$ del valor basal estable) | Restrictiva ($FEV_1 \leq 80\%$ y TLC $\leq 90\%$ de los valores basales estables) |
| TACAR | Atrapamiento aéreo parcheado; ausencia de infiltrados o sin mínimos \pm bronquiectasias | Signos de bronquiolititis ("árbol en brote", engrosamiento septal e infiltrados peribronquiolares) | Infiltrados parenquimatosos frecuentes \pm bronquiectasias \pm atrapamiento aéreo |
| Anatomía patológica | Bronquiolititis obliterante | Bronquiolititis celular | Fibrosis (septal y pleural); DAD \pm bronquiolititis obliterante |
| Curso clínico | Lentamente progresiva. Puede estabilizarse | Muy probable respuesta positiva a azitromicina (puede revertir la alteración) | Implacablemente progresiva. Peor pronóstico que BOS |
| Otros | Mala respuesta a los tratamientos | Eosinofilia ($\geq 15\%$) en BAS suele anticipar buena respuesta a azitromicina | Si se demuestra DAD pasado el 3 ^{er} mes del TP, el riesgo de RAS es alto |

BOS: síndrome de bronquiolititis obliterante; NRAD: disfunción neutrofílica reversible del injerto; RAS: síndrome restrictivo del injerto; TP: trasplante pulmonar; TACAR: tomografía computarizada de alta resolución; DAD: daño alveolar difuso; BAS: lavado broncoalveolar.

como la radiación corporal total o la fotoféresis extracorpórea. En casos seleccionados se puede considerar la opción del retrasplante.

La prevención del rechazo, tanto agudo como crónico, exige el establecimiento de un régimen inmunosupresor que reduzca al máximo la tendencia natural del sistema inmunológico a eliminar aquellos tejidos que identifica como "no propios". Las pautas de inmunosupresión *de mantenimiento* actualmente utilizadas en TP asocian tres fármacos: un antagonista de la calcineurina (anteriormente ciclosporina, actualmente tacrolimus), un antiproliferativo (inicialmente azatioprina, actualmente un derivado del ácido micofenólico) y un corticoide oral (prednisona o deflazacort)⁽²²⁾. Las dosis de los inmunosupresores se ajustan al riesgo de rechazo, mayor en el periodo precoz tras el TP; por ello, la inmunosupresión es más intensa al principio y se suele reducir posteriormente. La existencia de toxicidad (hematológica, metabólica, digestiva) o de efectos secundarios (infecciones, tumores), obliga a reducir la inmunosupresión. La monitorización en consulta de los niveles sanguíneos de los inmunosupresores permite mantenerlos en el rango terapéutico óptimo, que evite tanto la insuficiente inmunosupresión, con riesgo de rechazo, como la excesiva inmunosupresión, que acarrea una amplia gama de efectos adversos

y tóxicos. Se puede sustituir el antiproliferativo por un derivado mTOR (*mammalian target of rapamycin*) normalmente everolimus. El cambio suele estar indicado cuando exista mal control inmunológico, manifestado por episodios de rechazo agudo grave, persistente o recidivante, o por signos clínico-radiológico-funcionales de CLAD. Otros motivos de cambio son la infección o enfermedad recidivante por CMV, como tratamiento coadyuvante ante una enfermedad maligna desarrollada *de novo* o por la presencia de toxicidad grave, por ejemplo renal, con el fin de minimizar el uso de antagonistas de la calcineurina, muy nefrotóxicos⁽²³⁾. Algo más de la mitad de los grupos trasplantadores utiliza *terapia de inducción*. Se denomina así a la intensificación del tratamiento inmunosupresor en el postrasplante inmediato con el fin de incrementar el control inmunológico y de minimizar las dosis del inhibidor de la calcineurina, reduciendo la toxicidad renal, más prevalente en este periodo crítico. Se utilizan fármacos que producen depleción de linfocitos; inicialmente se usaron Ac policlonales (globulina antilinfocítica o antitimocítica) y en la actualidad Ac monoclonales, más específicos y con menores efectos adversos, que pueden ir dirigidos a diversos receptores de superficie de los linfocitos T: CD3 (OKT3), CD25 (daclizumab y basiliximab) o CD52 (alemtuzumab)⁽²²⁾.

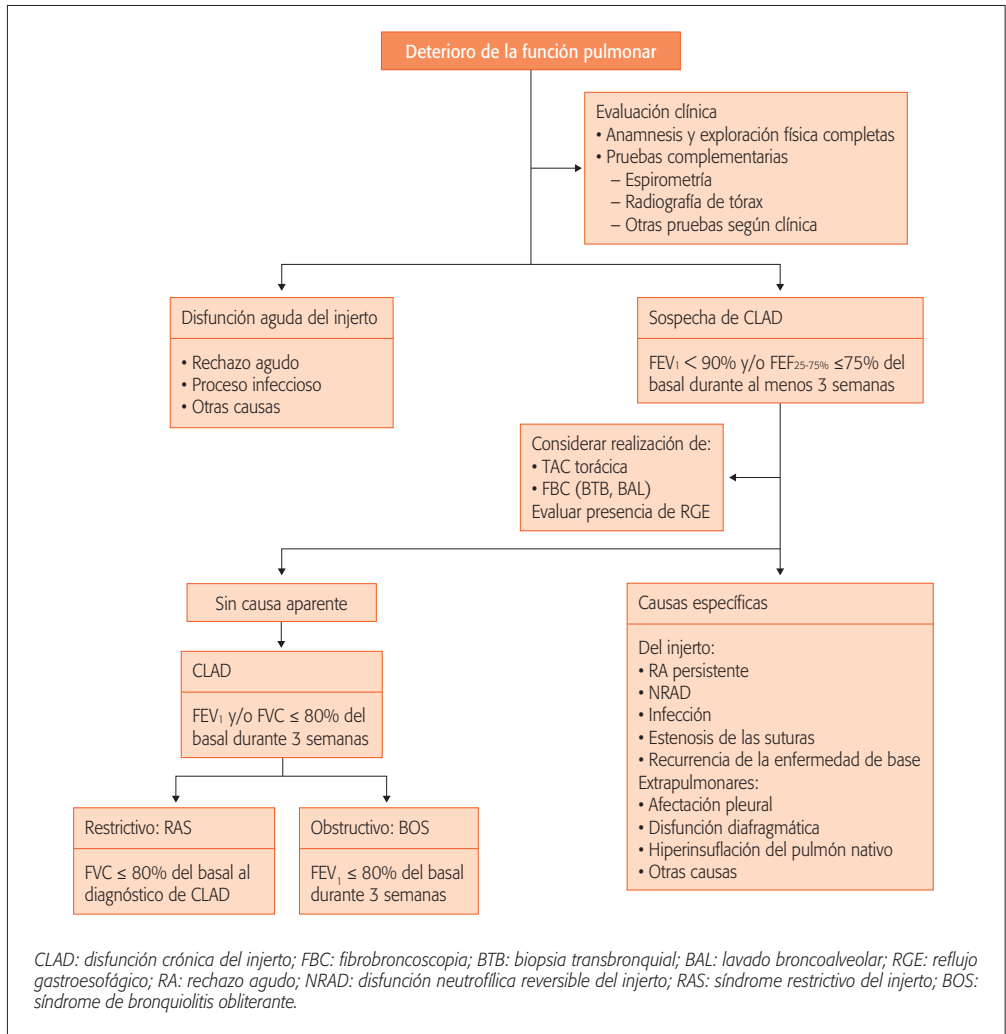


Figura 1. Algoritmo para el abordaje diagnóstico del deterioro de la función pulmonar tras el trasplante pulmonar. (Tomado de la referencia 19).

Tumores malignos

Los trasplantados de órganos sólidos tienen entre 2 y 3 veces más riesgo de desarrollar tumores malignos que la población general⁽²⁴⁾, siendo mayor el riesgo en los receptores añosos. La incidencia de cáncer aumenta conforme se prolonga el tiempo tras el trasplante. Así, al año es de 3,6%, a los 5 años 15,4% y a los 10 años 28,8%⁽¹⁹⁾.

Los tumores cutáneos no melanomas son los más frecuentes. Se relacionan con el tipo e intensidad de la inmunosupresión, la exposición a la radiación solar y determinadas infecciones virales (papilomavirus y

poliomavirus). En los casos extensos o que recidivan tras la exéresis, el cambio a una pauta inmunosupresora con everolimus puede controlar el proceso.

Los linfomas no-Hodgkin tienen una alta incidencia en pacientes sometidos a TP. Forman el extremo más grave de un espectro de enfermedades linfoproliferativas, relacionadas en el 90% de los casos con la primo-infección por el virus Epstein-Barr (EBV), denominado enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD)⁽²⁴⁾. El riesgo de linfoma es máximo en pacientes *naïves* para el VEB, por lo general niños o jóvenes. En ellos la enfermedad se desarrolla precozmente y suele afectar

al pulmón en forma de nódulos o masas, infiltrados y adenopatías. Puede haber afectación extratorácica (gastrointestinal, sistema nervioso central) o formas diseminadas. El manejo de la PTLD requiere reducir la inmunosupresión, lo que consigue una respuesta positiva entre el 6 y el 80% de los casos. Los pacientes cuya biopsia revela linfocitos B con receptor CD20 positivo pueden beneficiarse de la administración del anticuerpo monoclonal específico, rituximab. La falta de respuesta a las medidas anteriores obliga a aplicar protocolos de quimioterapia. Otros tumores prevalentes en trasplantados son carcinomas de vulva, cuello uterino y periné y sarcoma de Kaposi.

Complicaciones de la vía aérea

Las complicaciones de la sutura bronquial comprenden: infecciones, necrosis y dehiscencia, estenosis, broncomalacia y fístula bronquial. Las infecciones, la necrosis y la dehiscencia son complicaciones precoces, de las primeras semanas, tras el TP. El resto suelen presentarse a partir del 1^{er} o 2^o mes. La incidencia de estas complicaciones se sitúa en torno al 15%, aunque con una gran variabilidad entre centros⁽²⁵⁾ y una mortalidad relacionada del 2 al 5%. Se suelen sospechar precozmente por la clínica de disnea y estridor y se confirman por técnicas de imagen y broncoscopia⁽²⁶⁾. Habitualmente responden a procedimientos de broncoscopia intervencionista y rara vez precisan tratamiento quirúrgico⁽²⁷⁾.

SEGUIMIENTO POSTRASPLANTE

Para detectar de forma precoz las posibles complicaciones que puedan surgir tras un TP es necesario un seguimiento estrecho de los pacientes en consulta. Dado que el trasplante por lo general se realiza lejos del domicilio del paciente, parece lógico abordar el control y seguimiento en colaboración con el centro remitente. Así, aunque recaiga fundamentalmente sobre el centro trasplantador, una vez superada la fase aguda y en los receptores estables, se puede considerar el seguimiento conjunto por los neumólogos del centro remitente y el trasplantador, por lo que habrán de mantener abiertos canales de comunicación para el intercambio de información entre ambos.

Los objetivos del seguimiento postrasplante son mantener el grado de inmunosupresión adecuado a cada momento y circunstancias y diagnosticar y tratar de forma precoz las complicaciones que puedan

surgir tras el TP, incluyendo los efectos adversos de los fármacos inmunosupresores⁽²⁸⁾. Las consultas de seguimiento se realizan cada 15 días en los primeros 2 o 3 meses tras el TP, posteriormente cada mes, hasta final del 1^{er} año y finalmente cada 3 a 6 meses, según evolución individual. Además de la recogida de constantes, signos y síntomas clínicos, las visitas se acompañan de una serie de exploraciones complementarias, como son:

- Pruebas analíticas: hemograma, perfiles de bioquímica, niveles sanguíneos de fármacos inmunosupresores e investigación de CMV.
- Pruebas de imagen: esencialmente la radiografía de tórax. La tomografía computarizada (TC) se realiza según indicación clínica y funcional.
- Exploración funcional respiratoria: espirometría, medición de la SaO₂ percutánea y en ocasiones de la gasometría arterial y medición de óxido nítrico exhalado.
- Estudios citológicos y anatomopatológicos: mediante muestras de BAL y de biopsia transbronquial obtenidos durante la broncoscopia. Se realizan según indicación clínica y funcional, aunque algunos equipos realizan biopsias de rutina durante el seguimiento en los primeros meses tras el TP.

Además de las visitas previstas de seguimiento, los pacientes deben ser aleccionados para que, en caso de que aparezcan cambios en la situación basal o síntomas de alarma, como fiebre, disnea, dolor torácico o tos, acudan a su médico de familia, a su especialista o al servicio de urgencias más próximo a su lugar de residencia. Se recomienda contactar a continuación con el equipo de TP, de modo que en todo momento se actúe de forma coordinada. El paciente debe disponer de teléfonos de contacto con el equipo trasplantador (secretaría, consultas) y podrá contactar con él, fuera del horario habitual, a través del neumólogo de guardia.

RESULTADOS DEL TRASPLANTE PULMONAR

A lo largo de los últimos 30 años los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, así como en el manejo perioperatorio y en la terapia inmunosupresora, han supuesto una mejora en los resultados respecto a los periodos iniciales del TP. Según los últimos datos del Registro de la Sociedad Internacional de Trasplantes de Corazón y Pulmón (ISHLT), la mediana de supervivencia en adultos se sitúa en 5,6 años (Fig. 2). La del

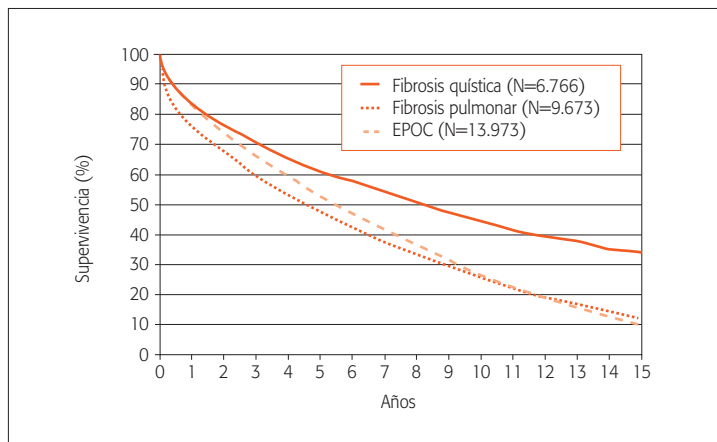


Figura 2. Supervivencia actuarial comparada de las principales indicaciones de trasplante pulmonar; curva de Kaplan Meier. Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón, ISHLT. (Modificado de la referencia 5).

trasplante bipulmonar supera a la del unipulmonar (7,1 vs 4,6 años). Atendiendo a la indicación del trasplante, la fibrosis quística tiene mejor supervivencia que el resto de indicaciones (mediana 8,3 años), siendo la fibrosis pulmonar la que peores resultados consigue (4,7 años). La EPOC tiene una mediana de supervivencia de 5,5 años⁽⁶⁾. Los datos del Registro Español muestran una supervivencia a los 3 meses, al año y a los 3 años del TP de 79%, 71% y 60%, respectivamente⁽⁷⁾.

Con respecto a la situación funcional de los pacientes que superan la primera fase del TP, más del 20% muestran una puntuación de 100 en la escala de Karnofsky a los 1 y 2 años de seguimiento⁽⁶⁾. Casi el 80% tienen una puntuación superior a 80 a los 3 años; es decir, pueden realizar una actividad normal con esfuerzo.

En cuanto a la recuperación de la función respiratoria, los receptores de trasplante bipulmonar puede alcanzar cifras de FEV₁ del 75% y 86% y de FVC del 66% y 92% a los 6 y 9 meses de la intervención. La DLCO y el intercambio gaseoso suelen normalizarse a partir del 3^{er} mes. En los receptores de trasplante de un solo pulmón la recuperación funcional es más precoz, debido al menor trauma quirúrgico, pero alcanza valores máximos menores que en los receptores de trasplante bipulmonar y depende además de las características del pulmón residual⁽²⁹⁾.

Diversos estudios demuestran que el TP mejora significativamente la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). La mejoría se manifiesta ya en los 6 primeros meses tras el trasplante y continúa hasta final del 1^{er} año. Tras este, la trayectoria de la CVRS es

menos estable, viéndose afectada negativamente por el desarrollo de CLAD y por comorbilidades incidentes. Pese a ello, los niveles de CVRS nunca descienden a los valores que existían antes del trasplante⁽³⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing for referral for lung transplantation. *Eur Respir J*. 2003; 22: 845-52.
- Nathan SD. Lung transplantation. Disease-specific considerations for referral. *Chest*. 2005; 127: 1006-16.
- Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis D, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 –An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34: 1-15.
- Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Guidelines for the selection of Lung Transplantation Candidates. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 303-9.
- Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report–2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33: 1009-24.
- Studer SM, Levy RD, McNeil K, Orens JB. Lung transplantation outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. *Eur Respir J*. 2004; 24: 674-85.
- Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, de la Torre M, et al. Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados (2006-2010). *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 70-8.
- Vaquero Barrios JM, Redel Montero J, Santos Luna F. Comorbilidades con impacto pronóstico tras el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 25-33.

9. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, Coley N, Souilamas R, Bonnette P, et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonized with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centers. *Thorax*. 2008; 63: 732-7.
10. Suárez López VJ, Miñambres E, Robles Arista JC, Ballesteros MA. Primary graft dysfunction after lung transplantation. *Med Intensiva*. 2012; 36: 506-12.
11. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 159-71.
12. Witt CA, Meyer BF, Hachem RR. Pulmonary infections following lung transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2012; 22: 403-12.
13. Aguilar-Guisado M, Gavaldá J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia after lung transplantation in the Resitra cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant*. 2007; 7: 1989-96.
14. de la Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisan S, Carratalá J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:735-738.
15. Santos Luna F, Carratalá J. Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(supl. 6): 65-9.
16. Sacanell J, Rey T, López E, Vicente R, Ballesteros MA, Irazo R, et al. Profilaxis antifúngica en el postoperatorio de trasplante de pulmón en España. *Med Intensiva*. 2013; 37: 201-5.
17. Hachem R. Antibody-mediated lung transplant rejection. *Curr Respir Care Rep*. 2012; 1: 157-61.
18. Hartert M, Senblaklavaci Ö, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahl C-F. Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease. *Dtsch Arztl Int*. 2014; 111: 107-16.
19. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33: 127-33.
20. Meyer KC. Lung Transplantation. *F1000 Prime Repots* 2013; 5: 16.
21. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practical guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J*. 2014; 44: 1479-503.
22. Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2014; 6: 1039-53.
23. De Pablo A, Santos F, Solé A, Borro JM, Cifrián JM, Laporta R, et al. Recommendation on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplant Rev*. 2013; 27: 9-16.
24. Robbins HY, Arcasoy SM. Malignancies following lung transplantation. *Clin Chest Med*. 2011; 32: 343-55.
25. Machuzak M, Santacruz JF, Gildea T, Murthy SC. Airway complications after lung transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2015; 25: 55-75.
26. Álvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C, et al. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. *Eur J Cardiothor Surg*. 2001; 19: 381-7.
27. Redel-Montero J, Cosano-Povedano A, Muñoz-Cabrera L, et al. Endoscopic treatment of main airway disruption. *J Bronchol*. 2005; 12: 25-7.
28. Laporta Hernández R, Ussetti Gil P. Algoritmo de exploraciones generales y de urgencia. Sospecha de rechazo y tratamiento. En: Morales Marín P, Román Broto A, Ussetti Gil P, coord. Seguimiento del paciente trasplantado pulmonar en su lugar de residencia. Manual SEPAR de Procedimientos nº 18. 2010. p. 9-16.
29. Laporta Hernández R, Lázaro Carrasco MT, Varela de Ugarte A, Ussetti Gil P. Seguimiento a largo plazo del paciente trasplantado pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 67-72.
30. Singer JP, Chen J, Blanc PD, Leard KE, Kukreja J, Chean H. A thematic analysis of quality of life in lung transplant: the existing evidence and implications for future directions. *Am J Transplant*. 2013; 13: 839-50.

Índice de materias

A

AccuProbe 553
Aclidinio 336
Adenocarcinoma pulmonar 23
ADN 219-222
Afininib 620
Agonistas beta2 adrenérgicos 335
Airways Questionnaire 20 (AQ20) 118, 122
Alfa-1 antitripsina (AAT) 331, 339, 359, 361, 363, 364
Alveolitis alérgica extrínseca 30, 435
Ambrisentan 507
Amikacina 519, 532
Amonio 98
Amoxicilina 518, 519
Amoxicilina-ácido clavulánico 348, 349, 518, 519
Anfotericina B liposomal 565
AngioTC 484, 487, 488
Antagonistas del calcio 507
Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) 380
Anticolinérgicos 335, 336
Apixabán 470, 490
Artefacto en cola de cometa o "líneas B" 44, 55, 59
Arteriografía pulmonar 484
Artritis reumatoide 445
Asbestosis 644, 649
Asma 379, 384
 de riesgo vital 389, 396
 grave no controlada 379, 384
 fenotipos 384

Aspergiloma 562, 566
Aspergilosis 561-566
 broncopulmonar alérgica (ABPA) 565, 583
 invasiva 564, 566
 semiinvasiva 563
Asthma Control Questionnaire 382
Asthma Control Test 382
Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) 118
Ataluren 581, 584
Atelectasia 18, 19, 20
Autofluorescencia 133
Azatioprina 435
Azitromicina 519
Aztreonam 519, 598
 inhalado 577

B

Bacilos gramnegativos 512
BACTEC 552, 553
BC con luz de banda estrecha (NBI) 133
Beclometasona 336
Bemiparina 468, 469, 489
Beraprost 508
Beriliosis 643
Bifosfonatos 633, 635
Biofeedback 375
Biopsia
 bronquial (BB) 81, 128
 transbronquial (BTB) 128
Bocio tiroideo 36
Bosentan 507

- Braquiterapia endobronquial 147
 Broncoaspirado (BAS) 128
 Broncoscopia 81, 82
 confocal 134
 intervencionista 137
 Bronquiectasias 33, 587, 589, 591, 593, 595, 600
 Bronquiolitis 457, 458, 460-465
 aguda (BA) 462
 constrictiva/bronquiolitis obliterante (BC/BO) 462
 obliterante 447, 448
 respiratoria (BR) 420, 428, 461
 Bronquitis crónica 33
 Budesonida 336
 Bullectomía 340
 Buprenorfina 632
 Bupropión 371, 373, 377
Burkholderia cepacia 595
- C**
- Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)
 113-116, 120, 122, 123
 CVRS-Asma 119
 CVRS-Bronquiectasias 120
 CVRS-Enfermedad pulmonar intersticial 120
 CVRS-EPOC 119
 CVRS-Fibrosis quística 120
 CVRS-Hipertensión pulmonar 120
 CVRS-Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS) 120
 CVRS-Tos crónica 119
 CVRS-Tromboembolismo pulmonar (TEP) 121
- Cáncer
 colorrectal 655
 de pulmón 212, 603
Candida 561, 562, 564, 566, 568, 570
 Candidiasis broncopulmonar 568
 Cánulas de traqueostomía 294
 Capacidad pulmonar total 69, 70, 74
 Capacidad residual funcional 69, 70
 Carbamazepina 633
 Carboplatino 619, 622, 624
 Carcinoma
 de células renales 655
 in situ 137, 138, 144-146, 148, 152
 Cefditoren 348, 349, 519
 Cefepima 349, 519, 532
 Cefotaxima 348, 349, 519, 532
 Ceftazidima 349, 532
 Ceftriaxona 348, 519, 532
 Células epiteliales
 bronquiales 83
 orofaríngeas 83
 Cepillo telescopado ocluido (CTO) 128
 CFTR 571, 572, 574, 581, 583, 584
Chlamydia pneumoniae 511-514
 Cicloergómetro 81
 Ciprofloxacino 348, 349, 519, 532
 Cisplatino 617-619, 621-624
 Citocinas 78
 Claritromicina 519
 Clindamicina 518, 519
 Clonazepam 633
 Codeína 631
 Colistina 597, 598
 inhalada 577
 Componentes alérgicos 88, 89
 Componentes moleculares (CM) 90-93
 Condensado de aire exhalado 76
 Contusión pulmonar 26
COPD and Asthma Fatigue Scale (CAFS) 118
COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS) 118
 Cotrimoxazol 576
 Criptococosis 566, 568
 Crizotinib 621, 624
Cryptococcus 561, 562, 566, 568
 Cuestionario respiratorio corto (UCSDQ) 261
 Cuidados paliativos 627, 640
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 571
- D**
- Dabigatrán 468, 470, 490
 Dalteparina 468, 469, 489
 Derrame pleural 56, 57, 301, 303, 305, 306, 310, 311
 Diafragma 17, 46, 47
 Diagnóstico molecular 87, 88
 Diclofenaco 631
 Diferencia alveolo-arterial de oxígeno 98
 Difusión 231
 de gases 71
 Dihidrocodeína 631
 Dímero D 58, 479, 483, 487, 496
 Disnea 253-264
 Dispositivos de avance mandibular (DAM) 416

Distrés respiratorio (SDRA) 21-23
 DNasa 580
 Dolor torácico 265, 271, 272
 Doppler 54, 57, 61, 63
 Doxiciclina 576
 Drenaje pleural tunelizado 161

E

Ecobroncoscopia (EBUS) 131
 radial 131-133
 sectorial 131, 132
 Ecografía
 endobronquial 60
 torácica 43
 Edoxabán 490
 Efecto tisular 144
 Eflow® 598
 Electrocauterio endobronquial 143
 Embolectomía 492
 Embolismo pulmonar (EP) 477
 EMG pretibial 197
 Endoprótesis traqueobronquiales (*stents*) 149
 Endotelina-1 507
 Enfermedad
 linfoproliferativa postrasplante (PTLD) 673
 mixta del tejido conectivo (EMTC) 450
 pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 107, 331,
 340, 343
 fenotipos 331
 tromboembólica venosa (ETV) 467, 477, 488
 Enfisema 33
 Enoxaparina 468, 469, 489
 Entrenamiento de los músculos respiratorios (EMR)
 174
 Eosinofilia pulmonares (EP) 438
 Eosinófilos 77, 83, 84
 Epinefrina 395
 Epoprostenol 508
 Equivalentes respiratorios 98
 Erlotinib 620, 621
 Ertapenem 519
 Escala
 CURB-65 516, 517
 de Borg 260, 261, 263
 de Wells 58
 EVA 117
 PSI o de Fine 516
 Esclerosis sistémica 449

Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares
 (ERAM) 407
 Espirometría 65
 Espujo inducido 82
 Estenosis traqueobronquiales 138
 Estreptomina 543
 Etambutol 543
 EuroQol 116, 117, 120
 Excesiva somnolencia diurna (ESD) 313
 Exón 220-224

F

Factor de crecimiento epidérmico (EGFR) 620
 Fenotipos inflamatorios 84
 Fentanilo 127, 632
 Fibrobronoscopios (BF) 125
 Fibroelastosis pleuropericárdica idiopática 429
 Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) 419, 420, 423, 424
 Fibrosis quística 108, 555, 571, 585
 Filtros venosos 493
 Flebografía 479
 5-Flucitosina 565, 568
 Flujo oronasal 201
 Flumazenilo 127
 Fluticasona (Furoato) 336
 Fluticasona (Propionato) 336
 FOLFOX 655
 Formoterol 336
 Fracción exalada de óxido nítrico (FENO) 75
 Frecuencia respiratoria 97

G

Gabapentina 633
 Gammagrafía pulmonar 483
 Gefitinib 620
 Gencitabina 621
 Gen-Probe 553
 Gentamicina 532
 Glicopirronio 336
*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung
 Disease (GOLD)* 331, 343
 Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 379
 Guía Española para la EPOC (GesEPOC) 343

H

Haemophilus influenzae 348, 512
 Hemoptisis 245-251, 578, 582
 masiva o amenazante 250

- Hemorragia
 alveolar difusa 446, 448
 pulmonar 21, 22
- Hemotórax 309
- Hidrocortisona 395
- Hidromorfona 632
- Hilios pulmonares 15, 34
- Hiperrespuesta bronquial (HB) 72
- Hipertensión pulmonar 446, 448, 449, 501-503, 509
- Hipoventilación 230, 232
- Histiocitosis 441
- Hospital de Alta Resolución (HAR) 5-11
- I**
- Ibuprofeno 631
- Iloprost inhalado 508
- Imipenem 349, 519, 532
- Indacaterol 336
- Índice de alteración respiratoria (IAR) 195, 407
- Índice de apneas-hipopneas (IAH) 407
- Indometacina 631
- Infarto pulmonar 26
- Inflamometría 75, 85, 86
- Infliximab 435
- Inhibidores de la fosfodiesterasa V 507
- Inmunoglobulina E 77
- Inmunomoduladores 381
- Insuficiencia respiratoria 229-234
- Interferon gamma release assay* (IGRA) 539
- Intervención psicológica 367, 376
- Ipratropio 336
- Isoniazida 543, 546, 547
- Itraconazol 563-567
- lvacaftor 581
- K**
- Ketoconazol 565
- Ketoprofeno 631
- Ketorolaco 631
- L**
- Lactato 98
- Lamotrigina 633
- Láser bronquial 140
- Láser CO₂ 142
- Láser diodo 142
- Lavado broncoalveolar (BAL) 81, 128
- Lavado de nitrógeno 73, 74
- Leflunomida 435
- Legionella* 512-515, 520, 521
- Levofloxacino 518, 519, 532
- Levomepromazina 639, 640
- Lidocaína tópica 127
- Linezolid 519, 532
- Linfangioleiomiomatosis (LAM) 442
- Linfangitis carcinomatosa 27, 28
- Linfocitos 83
- Linfoma 19, 23, 24, 36
- Lobectomía 606, 612, 613
- Lumacaftor 581
- Lung point* 58
- Lupus eritematoso sistémico 448
- M**
- Macrófagos 83
- Macrólidos 381, 387
- Manitol 78-81, 85
- Mantoux 537, 538, 540, 545, 546
- Masas pulmonares 32
- M. avium* 549-554, 558, 560
- M. avium complex* (MAC) 549, 550
- M. catarrhalis* 348
- Mecanorreceptores 254
- Mediastino 16, 35, 36, 37, 44, 46, 47, 49
- Medio de Middlebrook 552
- Meropenem 349, 519, 532
- Mesotelioma 641, 642, 646
 maligno difuso 40
- Metacolina 78
- Metamizol 631
- Metilxantinas 338
- Metotrexato 435
- Micobacterias ambientales 549-552, 554, 558, 559, 569
- Micofenolato 435
- Micosis pulmonares 549
- Microlitiasis alveolar (MA) 443
- Midazolam 127, 633, 640
- M. kansasii* 549-558
- Montelukast 380
- Morfina 632
- Moxifloxacino 519
- M. scrofulaceum* 549, 550, 553, 554, 557, 559
- Mucormicosis pulmonar 568
- Mutación 222

Mycobacterium tuberculosis 537, 548

Mycoplasma pneumoniae 511, 512

N

Nadroparina 468, 469, 489

Naloxona 127

Naproxeno 631

Nd:YAG 138, 140, 142, 148, 149, 152

Nd:YAP 142

Neumocistosis 566, 569

Neumoconiosis 29, 641, 642, 649

Neumomediastino 35

Neumonectomía 612, 613

Neumonía

adquirida en la comunidad (NAC) 511, 522

eosinófila aguda 440

eosinófila crónica 439

intersticial aguda (NIA) 428

intersticial descamativa (NID) 428

intersticial linfoide (NIL) 429

intersticial no específica (NINE) 426

intersticial usual (NIU) 422, 424

organizada criptogenética (NOC) 427

organizada fibrosante aguda 427

Neumonitis lúpica aguda 448

Neumopatías intersticiales 108

Neumopericardio 35

Neumotórax 39, 582, 659-664

catamenial 660

Neutrófilos 83, 84

New York Heart Association (NYHA) 259, 261

Nintedanib 426, 430

Nocardiosis 564

Nódulo pulmonar 235-237, 242, 243

solitario (NPS) 30, 47, 48, 50, 51, 52

subsólido 240

Nottingham Health Profile (NHP) 115

O

Olodaterol 336

Omalizumab 381, 383, 387

Oncogén de fusión ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) 620

Oscilometría de impulso 73

Oseltamivir 519

Oxicodona 632

Óxido nítrico (NO) 75

nasal (ONN) 291

Oxígeno líquido 325

Oxigenoterapia 321-328

concentrador 325

Oximetría 195, 196, 201, 203-206, 413

nocturna 203

P

Panbronquiolitis difusa (PBD) 463

Paracetamol 631

Patrón alveolar 21

Pemetrexed 621, 622, 625

Piperacilina-tazobactam 349, 519, 521, 532

Pirazinamida 543

Pirfenidona 425

Plasma de argón 143-145

Pletismografía corporal 70

Pleura 17, 37, 47, 49

Poliangeítis

granulomatosa eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss) 451, 452

granulomatosa (granulomatosis de Wegener) 451

microscópica 451, 452

Poligrafía 195, 196, 200-203, 206

respiratoria (PR) 200, 412

Poliomiositis-dermatomiositis 449

Poliposis 281-283, 286, 289

nasosinusal (PN) 286

Polisomnografía 195, 196, 206

convencional (PSC) 412

PR-10 88, 90

Prednisona 395

Pregabalina 633

Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)

195, 413

Procalcitonina 529

Profilina 88, 92

Programa educativo 400, 401

Plan de acción por escrito 400, 401

Prolastina® 364

Propofol 127

Prostaciclina 503, 508

Proteína

catiónica del eosinófilo (ECP) 77

C reactiva (PCR) 78, 529

de almacenamiento 88, 90

transportadoras de lípidos (LTP) 88

Prueba

- broncodilatadora 69
- de la lanzadera 105
- de los 6 minutos 105
- de olfato 290
- de provocación nasal 290
- de subir escaleras 106

Pseudomonas 348

Pulmón atrapado 310

Pulsioximetría 197

Punción aspiración

- con aguja fina (PAAF) 239
- transbronquial (PATB) "a ciegas" 129

Q

QuantIFERON 539

Quilotórax 309

Quimiorreceptores 255

Quimioterapia

- de consolidación 619
- de inducción 619

R

Radiología de tórax 13

Radioterapia torácica 623, 624

Rechazo

- agudo 669, 671
- crónico 671
- hiperagudo 669, 671

Registro Español del DAAT (REDAAT) 362

Rehabilitación respiratoria 165, 177

Resonancia nuclear magnética (RNM) 484

Rifabutina 558

Rifampicina 543, 547

Rinitis 281-290

Rinosinusitis 281-291

- aguda 286, 288
- crónica (RSC) 286

Riociguat 507

Rivaroxabán 470, 490

Roflumilast 338, 340

rtPA 491, 492

S

Salbutamol 336

Sales de platino 621

Salmeterol 336

Sarcoidosis 19, 23, 24, 29, 30, 34, 431

Saturación de oxígeno 202

Selexipag 508

SEPTICHECK 552

Servicio Andaluz de Salud 4, 11

Servicio Extremeño de Salud (SES) 4, 5, 11

Severe Respiratory Insuficiency Questionnaire (SRI) 118

Short Form Health Survey (SF-36 y SF-12) 114

Shunt derecha-izquierda 215

Sickness Impact Profile (SIP) 114

Siderosis 643

Signo de "deslizamiento pulmonar" 43

Signo del planeo 43

Sildenafil 507

Silicosis 641, 642, 649

Síndrome

- de apneas e hipopneas del sueño (SAHS) 10, 11, 407
- de hipoventilación-obesidad (SOH) 191
- de Loeffler 26
- de Mounier-Kuhn 589
- de obesidad-hipoventilación (SOH) 180
- de Sjögren 450
- hipereosinofílico idiopático 439, 440

Sistema Nacional de Salud (SNS) 3-5, 11

Sociedades científicas 3, 4

Somnolencia diurna excesiva (SDE) 410

Staphylococcus aureus 512, 518-521

Stenotrophomonas 595

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 117, 123

Streptococcus pneumoniae 348, 511, 512, 514

T

Tabaquismo 367

Tadalafilo 507

Tapentadol 632

Tapiz rodante 81

TCAR 46-48

Teicoplanina 576

Tenecteplasa 491, 492

Teofilinas 381

TEP 53, 57, 58, 61

Teprostinil 508

Terapia

- fotodinámica 148
- ocupacional 175
- sustitutiva con nicotina 370, 373

- Teratoma 36
Terbutalina 336
Termoplastia 381, 383
Test
 de ejercicio de 6 minutos 504
 de Fagerström 370
 de latencia múltiple del sueño (TLMS) 314
 de mantenimiento de la vigilia (TMV) 315
 de Osler 315
The Chronic Respiratory Disease Questionnaire
 (CRQ) 117
Tímoma 36
Tinzaparina 468, 469, 489
Tiotropio 336
Tobramicina 519, 532, 595, 597, 598
 inhalada 576, 577
Tomografía
 de coherencia óptica 134
 por emisión de positrones (PET) 43, 48-52, 239
 PET-TC 50-52
Toracoscopia 155-162
Toroscopio 155, 156, 158
Tos crónica 273-278
Tramadol 631
Translocación del gen ROS1 621
Traqueobroncomegalia 589
Traqueostomía 293-299
Trasplante pulmonar 110, 665-675
Tromboembolismo pulmonar (TEP) 44, 45, 48,
 53, 57
Trypsone® 364
Tuberculosis 19, 23, 26, 28, 29, 537, 548
Tumores neurogénicos 37
Tumor fibroso localizado 39
- U**
Umbral de ácido láctico 98
Umedidinio 336
Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios
 (UCRI) 7
- V**
Vancomicina 519, 532
Vareniclina 372, 373, 377
Vasculitis 450, 454
Ventilación máxima 98
Ventilación mecánica no invasiva (VNI) 179
Videobroncoscopios (VBF) 125
Virus 512, 513
 de Epstein-Barr (EBV) 673
Vitamina D 386
Volumen
 corriente 97
 residual 65, 69, 70, 74
Voriconazol 564, 565
- Z**
Zafirlukast 380

Con el patrocinio de

