

# Medicina respiratoria



## **Directores:**

J. SANCHIS ALDÁS

Servicio de Neumología. Hospital Santa Creu y Sant Pau. Barcelona.  
Catedrático de Medicina Em. Universidad Autónoma de Barcelona.

V. SOBRADILLO PEÑA

Ex-Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Cruces. Bilbao.  
Profesor Titular de Medicina Em. Universidad del País Vasco.

## **Secretario de Redacción:**

J. L. VIEJO BAÑUELOS

Ex-Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Burgos.  
Profesor Honorífico Universidad Complutense. Madrid.

## **Consejo Editorial:**

N. COBOS BARROSO

Consultor Emerito. Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Vall D'Hebron. Barcelona.

F. DUCE GRACIA

Ex-Jefe del Servicio de Alergia. Hospital Clínico Universitario. Profesor Asociado Em. Universidad de Zaragoza.

J. MARTÍNEZ GONZÁLEZ-RÍO

Ex-Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario Central de Asturias.  
Profesor Titular de Medicina Em. Universidad de Oviedo.

C. PICADO VALLÉS

Consultor Senior. Servicio de Neumología. Hospital Clinic. Catedrático de Medicina. Universidad de Barcelona.

M. PERPIÑÁ TORDERA

Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.  
Profesor Asociado. Universidad de Valencia.

L. SÁNCHEZ AGUDO

Ex-Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Carlos III. Madrid. Profesor Em. Escuela Nacional de Sanidad.

\* EDITA: Neumología y Salud, S.L.  
Condes de Aragón, 14, 10.º B. 50009 Zaragoza  
[www.neumologiaysalud.es](http://www.neumologiaysalud.es)

ISSN: 1889-1535.

Depósito Legal: Imp. Santos S.L. Z-61/2015

JULIO 2015. Vol. 8 N.º 2

*Nota: Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida, sin autorización escrita de los editores la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento.*

# índice

5	Editorial
7	La actividad física cotidiana: un nuevo parámetro en la evaluación de la EPOC FRANCISCO GARCÍA RÍO
17	Avances en el análisis de sonidos respiratorios para la monitorización de pacientes con patologías respiratorias JOSÉ ANTONIO FIZ MANUEL LOZANO RAIMON JANÉ
25	Apnea del sueño y cáncer: evidencias clínicas y biológicas ISAAC ALMENDROS JOSEP M. MONTSERRAT FRANCISCO CAMPOS-RODRÍGUEZ RAMÓN FARRÉ
35	Tuberculosis pulmonar. Hoy y Mañana JOSÉ A. CAMINERO LUNA
47	Fenotipo mixto EPOC - asma. ¿Dónde nos encontramos? JAVIER DE MIGUEL DÍEZ JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER
57	Herpes Zóster: nueva comorbilidad en la EPOC. Su prevención con vacuna J. L. VIEJO BAÑUELOS
67	<b>AUTOEVALUACIÓN</b>
70	<b>RESPUESTAS</b>



# editorial

Al igual que sucede en otras enfermedades debilitantes crónicas, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) manifiestan un grado variable de sedentarismo. La actividad física cotidiana tiene valor pronóstico en la EPOC, puesto que constituye un factor de riesgo independiente para mortalidad y para exacerbaciones graves. Por ello, la actividad física se ha configurado como una nueva diana terapéutica en la EPOC, que requiere una aproximación integrada que combine fármacos broncodilatadores, rehabilitación respiratoria e intervenciones sobre el estilo de vida para promover hábitos saludables. El Dr. Francisco García Río propone como medida de la actividad física cotidiana el procedimiento considerado "patrón oro" para la cuantificación de la actividad física cotidiana o del gasto energético diario, que es el método del agua doblemente marcada, aunque la aproximación más sencilla la proporcionan los podómetros. La información disponible en pacientes con EPOC es menor, pero existen suficientes evidencias que demuestran que la actividad física cotidiana tiene un impacto relevante sobre estos pacientes, alcanzando valor pronóstico.

El sonido es un conjunto de vibraciones audibles que se generan como resultado de la sucesiva compresión o rarefacción de un medio elástico sólido, líquido o gaseoso y se transmiten a través del mismo. En el caso del sonido respiratorio las características de mayor interés clínico son la intensidad, la frecuencia y la duración. El Dr. José Antonio Fiz y colaboradores distinguen entre los sonidos torácicos, el sonido vesicular o murmullo vesicular que se escucha en las zonas inferiores del tórax que no están próximas a las vías aéreas centrales, el sonido bronquial que se escucha en la vecindad de las vías aéreas centrales, principalmente la tráquea y la laringe, y por último, el sonido bronco-vesicular que es un intermedio entre el sonido bronquial y el vesicular y se escucha entre los pulmones y las grandes vías aéreas. En los últimos años el interés por la acústica respiratoria ha ido creciendo de forma paulatina y se aplican métodos que analizan el espacio tiempo-frecuencia. Otra línea de estudio interesante es la monitorización del flujo de aire mediante el análisis del sonido respiratorio, que puede ser de utilidad en situaciones en que no es factible la medida del flujo de aire mediante neumotacógrafos.

El síndrome de la apnea/hipopnea del sueño (SAHS) ha sido recientemente relacionado con una mayor incidencia, agresividad y mortalidad de cáncer. Esta relación parece más clara en los casos graves y parece depender en mayor medida de los valores oximétricos y en parte de otros factores como la obesidad, la edad y el consumo de tabaco. Con los primeros resultados obtenidos en modelos animales que sugerían un mayor crecimiento tumoral en presencia de hipoxia intermitente, empezaron a publicarse los primeros resultados en humanos procedentes

de bases de datos ya existentes. En la revisión que realiza el Dr. Isaac Almendros y colaboradores del Hospital Clinic de Barcelona se presentan los diferentes trabajos tanto clínicos como traslacionales llevados a cabo hasta la fecha. Sin embargo, estos estudios continúan siendo relativamente escasos y se necesitan nuevos trabajos epidemiológicos, clínicos y básicos para esclarecer los mecanismos involucrados así como los tipos de cáncer que podrían ser más sensibles al SAHS. La tuberculosis es, casi con toda seguridad, la enfermedad que mayor daño ha causado a la especie humana a lo largo de su historia, daño que se podría contabilizar en número de enfermos y muertos. Sigue siendo la enfermedad infecciosa humana más importante. Sin embargo, se aspira a reducir un 95% la mortalidad y un 90% la incidencia para el 2035. La epidemia de la Tuberculosis con resistencia a fármacos, ha vuelto a concienciar a los países más ricos para invertir más en esta enfermedad en los últimos 10 años. Y esta inversión ha empezado a dar sus frutos, con nuevos métodos diagnósticos descubiertos y con posibilidad de su aplicación incluso en los países más pobres. En el artículo que nos propone el Dr. José Antonio Caminero se expone la situación actual de la Tuberculosis y los avances diagnósticos y terapéuticos que están llegando, así como su posible aplicabilidad general en un futuro cercano.

Algunos pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan características de ambas enfermedades. Estos individuos pueden encuadrarse dentro de lo que se ha venido a llamar fenotipo mixto EPOC-asma, también denominado síndrome de solapamiento entre asma y EPOC ("ACOS" por sus siglas en inglés). Diversos estudios presentan el asma como un proceso capaz de generar obstrucción crónica irreversible, independientemente de otros factores causales conocidos, como el tabaco, siendo sus autores conscientes de las dificultades diagnósticas y semánticas. En este proceso evolutivo se llega al reconocimiento de que la heterogeneidad del asma y la EPOC hace impensable que su patogenia pueda explicarse por entero con una sola hipótesis. Y además en estudios más recientes se ha demostrado de una manera consistente que existen pacientes que comparten características de ambas enfermedades. Se ha registrado una prevalencia de este síndrome de alrededor del 20% de los participantes en estudios con enfermedades obstructivas de las vías aéreas y del 2% de las muestras de población en adultos. Los autores Drs. Javier De Miguel y José Luis Álvarez-Sala describen también el mejor tratamiento para estos pacientes.

El Herpes zóster es una enfermedad causada por la reactivación del virus varicela-zoster (VVZ) a partir de una infección latente. Se trata de uno de los virus más frecuentes en la especie humana. En la reactivación de la infección por el VVZ aparece la lesión cutánea característica local. La neuralgia postherpética es la complicación más frecuente y se caracteriza por dolor persistente en el área afectada. La vacuna frente al Herpes Zóster disponible actualmente en España está compuesta por la misma cepa vacunal de la varicela, la cepa OKA y demuestra una eficacia clínica y seguridad con un descenso de la carga de enfermedad del 61,1% con disminución del 66,5% en la incidencia de NPH. En nuestro sistema sanitario algunas comunidades ya financian esta vacuna para pacientes con EPOC grave con edad entre 60 y 65 años y que reciben corticosteroides inhalados. El autor Dr. José Luis Viejo describe esta enfermedad como una nueva comorbilidad de la EPOC y justifica la vacunación en los pacientes con enfermedad grave y que reciben de forma habitual corticosteroides inhalados.

Como en ocasiones anteriores nuestro deseo es compartir estas informaciones con los lectores a los que van dirigidas.

Dr. J. Sanchis y Dr. V. Sobradillo

# La actividad física cotidiana: un nuevo parámetro en la evaluación de la EPOC

FRANCISCO GARCÍA RÍO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz.  
Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ.

fgr01m@gmail.com

## RESUMEN

Al igual que sucede en otras enfermedades debilitantes crónicas, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) manifiestan un grado variable de sedentarismo. A lo largo de las últimas décadas, se han desarrollado diversos instrumentos para el registro de la actividad física, como cuestionarios, podómetros y acelerómetros, que resultan aplicables en la práctica clínica. Mientras que los cuestionarios tienden a sobreestimar la actividad realizada y los podómetros no valoran adecuadamente su intensidad, los acelerómetros resultan los sensores de movimiento de elección.

Crecientes evidencias demuestran que la actividad física cotidiana tiene valor pronóstico en la EPOC, puesto que constituye un factor de riesgo independiente para mortalidad y para exacerbaciones graves. Además, su carácter multifactorial le confiere especial relevancia clínica. De hecho, tanto las alteraciones de la mecánica ventilatoria, especialmente la hiperinsuflación dinámica, como la repercusión sistémica de la enfermedad, las comorbilidades, los fenotipos o factores psicológicos condicionan la actividad física cotidiana que realizan estos enfermos.

Por todo ello, la actividad física se ha configurado como una nueva diana terapéutica en la EPOC, que requiere una aproximación integrada que combine fármacos broncodilatadores, rehabilitación respiratoria e intervenciones sobre el estilo de vida para promover hábitos saludables.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; mortalidad; exacerbaciones; actividad física; capacidad física; limitación al flujo aéreo.

## Introducción

La evaluación multidimensional de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) requiere una visión integral de los pacientes, en la que se consideren todos los aspectos que pueden influir tanto sobre el impacto clínico y social originado por la enfermedad como sobre su historia natural. Entre muchas otras variables, a lo largo de las últimas décadas está cobrando especial protagonismo la actividad física cotidiana. De hecho, al igual que sucede en

muchas otras enfermedades crónicas debilitantes, los pacientes con EPOC experimentan una notable reducción de su actividad física cotidiana<sup>1</sup>, incluso desde las formas más leves de la enfermedad<sup>2</sup>.

Desde un punto de vista conceptual, resulta importante diferenciar actividad física, ejercicio y capacidad física. La actividad física es definida como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que ocasiona un gasto energético. El ejercicio es el tipo de activi-

dad física, estructurado y regular, que se realiza de forma voluntaria y con un propósito específico, como podría ser la preparación para una competición atlética o la mejora de algún aspecto de la salud<sup>3,4</sup>. Por último, la capacidad física se refiere a la máxima tolerancia al esfuerzo que es capaz de alcanzar un sujeto, por la interacción de sus sistemas respiratorio, cardiocirculatorio y metabólico-muscular. En definitiva, mientras que la capacidad física refleja lo que una persona puede llegar a realizar, la actividad física refleja lo que realmente hace.

Para evaluar la actividad física es necesario tener en cuenta su intensidad, frecuencia, duración y el total acumulado. La intensidad puede ser expresada en términos absolutos, en relación tanto a la masa corporal o al metabolismo en reposo, o bien, como una medida relativa a la capacidad física máxima<sup>5</sup>. Otra opción para el registro de la intensidad de la actividad física es efectuar una estimación del coste metabólico que supone. De hecho, existen diversas ecuaciones para calcular el gasto energético (en Kcal), consumo de oxígeno (en ml/min/kg) o actividad metabólica en situación de reposo (en METs) que conllevan diversas actividades<sup>5</sup>. Su aplicación permite clasificar a la actividad física en leve, moderada, intensa y muy intensa. Sin embargo, es importante considerar que la mayoría de estas ecuaciones se basan en datos obtenidos en jóvenes, por lo que sobreestiman la intensidad de actividad física en sujetos de edad media y ancianos.

La frecuencia se define como el número de veces que se realiza una actividad a la semana<sup>6</sup>. También es necesario considerar si las actividades se realizan en una única sesión diaria o se dividen en varias sesiones. Por último, el registro de la duración de una sesión de ejercicio individual es útil para, combinada con la frecuencia de la misma, determinar la actividad acumulada total.

Todas estas variables ponen en evidencia la necesidad de disponer de sistemas robustos y precisos para la determinación de esta variable.

## Medida de la actividad física cotidiana

El procedimiento considerado "patrón oro" para la cuantificación de la actividad física cotidiana o del gasto energético diario es el método del agua doblemente marcada. Esa

técnica consiste en administrar por vía oral agua marcada con dos isótopos ( $2\text{H}218\text{O}$ ) y recoger periódicamente una muestra de orina o algún otro fluido (saliva, plasma) para determinar la eliminación diferencial de los dos isótopos proporcionados: deuterio ( $2\text{H}$ ) y  $18\text{O}$ oxígeno. La diferencia entre estas tasas de eliminación permite calcular la cantidad de dióxido de carbono producido y de esta manera conocer el gasto energético mediante ecuaciones estándares de calorimetría indirecta. Aunque este procedimiento se ha perfeccionado y simplificado a lo largo de los últimos años, su aplicación se limita a situaciones especiales, resultando difícil su generalización en la práctica clínica. Por ello, se han desarrollado otros procedimientos más accesibles, entre los que se encuentran los cuestionarios y los sensores de movimiento.

## Cuestionarios

Permiten analizar la actividad física realizada en un periodo que puede abarcar desde los últimos siete días hasta toda la vida del sujeto. Probablemente, los más empleados en la actualidad son el cuestionario de actividad física de Minnesota, el cuestionario de Yale, el cuestionario de actividad física de Paffenbarger, el cuestionario de actividad física de la Universidad Laval, el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ), la escala de actividad física en ancianos y la escala de actividades de la vida diaria (LCADL o "London Chest Activity of Daily Living Scale")<sup>7,8</sup>.

Los resultados obtenidos con los cuestionarios dependen del objeto de evaluación, del momento en el que se realizan y de la comprensión del entrevistado. Desde un punto de vista semántico la descripción de la intensidad de actividad física realizada en ocasiones conlleva dificultades, sobre todo a la hora de hacer diferencias entre grados muy bajos de actividad, o a la hora de evaluar actividades que se realizan en pocas ocasiones. Además, los entrevistados pueden tener dificultades para diferenciar entre la intensidad de una actividad física puntual y la cantidad total realizada a lo largo de un periodo de tiempo<sup>6</sup>. Factores como la percepción individual del sujeto, su edad o el contexto en el que se cumplimenta el cuestionario, también pueden influir en la medida. Como norma general, la mayoría de los sujetos tiende a sobreestimar su actividad física y a infraestimar el sedentarismo<sup>7</sup>.



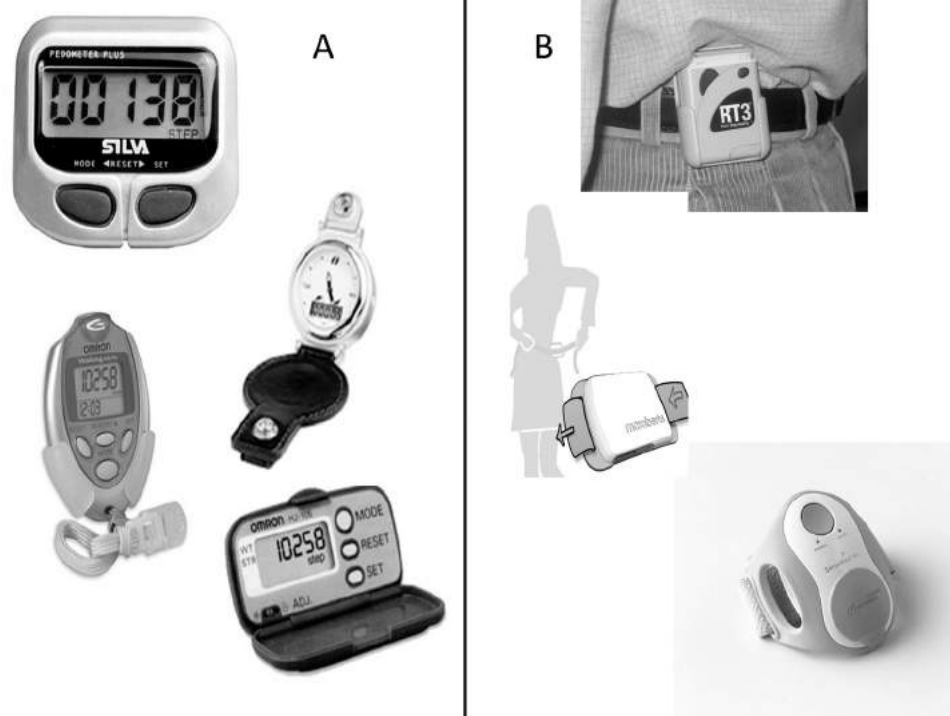


Figura 1. Modelos de podómetros (A) y acelerómetros (B) más empleados actualmente.

En situaciones de baja actividad, la mayoría de los cuestionarios alcanzan una pobre repetibilidad. De todas las características propias de la actividad física como son la intensidad, la duración y la frecuencia, la repetibilidad más baja corresponde a la intensidad<sup>5</sup>. A su vez, también se ha descrito que la relación entre la actividad física valorada mediante cuestionarios y el gasto energético real resulta muy discreta<sup>9</sup>. La correlación de los cuestionarios de actividad física con las medidas proporcionadas por sensores de movimiento es relativamente débil y, además, los cuestionarios muestran una menor sensibilidad al cambio<sup>9</sup>.

Pese a todas estas limitaciones, la utilización de cuestionarios ha proporcionado importante información sobre el impacto de la actividad física en la EPOC<sup>10,11</sup> y actualmente se usan para evaluar la eficacia de diferentes programas de rehabilitación.

## Sensores de movimiento

Existen distintos modelos de sensores de movimiento, con diferente grado de complejidad y precio (Figura 1). Tam-

bién varían en cuanto a la información que ofrecen o la sensibilidad al movimiento que alcanzan. Por todo esto, la elección de un sensor determinado debe ir precedida de consideraciones como sus características técnicas, los datos que se pretenden obtener, el coste económico, la facilidad de transporte o la necesidad de programas específicos para su lectura e interpretación.

La aproximación más sencilla la proporcionan los podómetros. Estos instrumentos tienen un sistema pendular que oscila con el movimiento, equiparando cada batida con un paso. Si se introduce la longitud de la zancada, una vez registrado el número de pasos que efectúa un sujeto, puede calcularse la distancia caminada. Pese a su simplicidad y bajo precio, estos sensores proporcionan una estimación muy grosera de la actividad física, puesto que no discriminan su intensidad.

Los acelerómetros son sensores de movimiento que utilizan un transductor piezoeléctrico para detectar la aceleración originada por el movimiento. En el mercado, existen múltiples tipos de acelerómetros, diferenciándose en modelos monoaxiales y triaxiales. Los primeros miden los movimientos en un único plano del espacio, mientras que los

triaxiales permiten analizar el movimiento en los tres ejes del espacio, por lo que se considera que resultan más sensibles en la detección de cambios de pequeña magnitud<sup>12</sup>.

Los acelerómetros pueden proporcionar una medida directa de la aceleración inducida por el movimiento en intervalos temporales del periodo analizado (por ejemplo, cada minuto), establecer una distribución de la actividad realizada por patrones de actividad (tiempo tumbado, sentado, caminando, subiendo escaleras, etc.) o determinar el gasto energético generado<sup>13</sup>. De hecho, muchos de los acelerómetros incluyen un programa basado en una ecuación de regresión para el cálculo del gasto calórico, aunque existen diferencias en la homogeneidad del gasto energético alcanzado por diferentes tipos de acelerómetros<sup>12</sup>. Pese a ello, el grado de correlación alcanzado entre distintos modelos es elevado<sup>14</sup>. En pacientes con EPOC, se ha comprobado que los acelerómetros triaxiales son reproducibles, válidos y estables en la medición de la actividad física durante una prueba de la caminata de seis minutos y durante las tareas de la vida cotidiana<sup>15</sup> y que alcanzan una elevada concordancia y repetibilidad a medio plazo<sup>16</sup>. Tienen una buena capacidad discriminativa<sup>17</sup>, no originan molestias ni trastornos relevantes en el estilo de vida de los pacientes y su manejo resulta extremadamente sencillo.

Pese a algunos intentos preliminares<sup>18</sup>, todavía no se ha alcanzado un consenso universalmente aceptado sobre cómo utilizar un acelerómetro para medir la actividad física co-

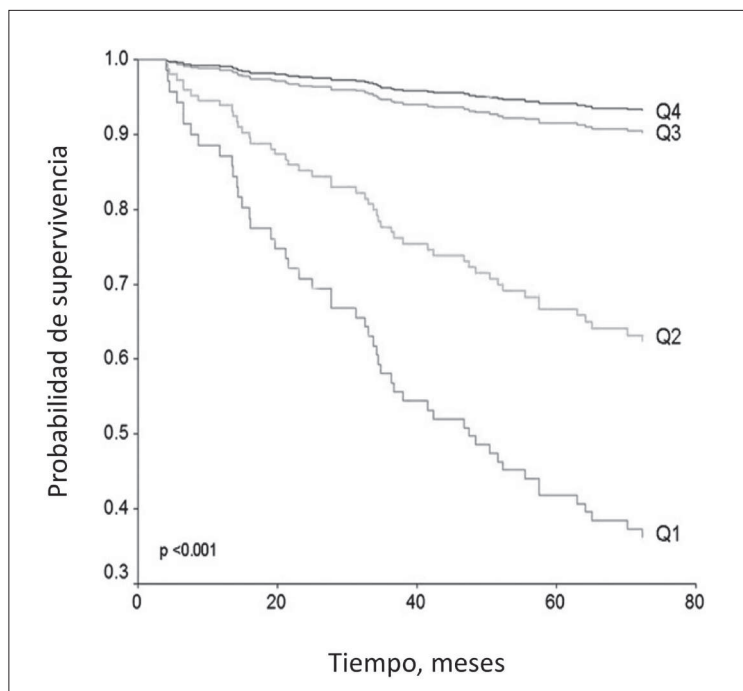
tidiana de los pacientes con EPOC. No obstante, una de las aproximaciones más habitualmente empleada por la mayoría de los grupos consiste en el registro continuo durante siete días, de tal forma que se incluye el periodo laboral y un fin de semana.

## Relevancia de la actividad física en la EPOC

En población general, resulta conocido que la actividad física regular mejora la composición corporal, el tono del sistema nervioso autónomo, el flujo sanguíneo coronario, la sensación de bienestar psicológico, la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico y la función endotelial, reduce la presión arterial y la inflamación sistémica, atenúa la pro-coagulabilidad y aumenta la función cardíaca<sup>19</sup>.

Aunque la información disponible en pacientes con EPOC es menor, existen suficientes evidencias que demuestran que la actividad física cotidiana tiene un impacto relevante sobre estos pacientes, alcanzando valor pronóstico.

Un análisis de la cohorte de Copenhague ha demostrado una relación dicotómica entre actividad física de pacientes con EPOC y mortalidad, puesto que los enfermos con muy baja actividad tenían más mortalidad y riesgo de ingreso hospitalario que los pacientes que realizaban una actividad física baja, moderada o alta<sup>11</sup>. Más recientemente, datos obtenidos mediante acelerómetros en dos cohortes clínicas de pacientes con EPOC confirman estos hallazgos. Waschki et al<sup>20</sup> han identificado diferencias significativas en la supervivencia de pacientes



**Figura 2.** Supervivencia en función de la actividad física cotidiana realizada por paciente con EPOC. Se muestran los cuartiles del vector magnitud de la actividad física medida a través de un acelerómetro. Q1 (actividad muy baja), Q2 (actividad baja), Q3 (actividad moderada), Q4 (actividad elevada). Modificado de García-Río et al<sup>21</sup> con permiso.

con EPOC muy inactivos, frente a los sedentarios o activos. Además, han generado un índice pronóstico multidimensional, que incluye el nivel de actividad física, la concentración sérica de adiponectina y el índice de reactividad endotelial de la arteria braquial, que en su serie alcanza un mayor rendimiento que los índices BODE o ADO. Por nuestra parte, en una cohorte de 173 pacientes con EPOC seguida durante 5-7 años, hemos detectado que la actividad física cotidiana es un factor pronóstico independiente de mortalidad (Figura 2), junto con la comorbilidad y la capacidad física<sup>21</sup>. Además, se detecta una relación continua entre actividad física cotidiana evaluada mediante un acelerómetro y la mortalidad, de modo que por cada 10 unidades de incremento del vector magnitud de la actividad física, el riesgo de mortalidad disminuye un 14% (hazard ratio ajustada: 0,986; intervalo de confianza al 95 (IC95%): 0,981-0,992).

Es posible que la inactividad física contribuya a la mortalidad de los pacientes con EPOC favoreciendo el desarrollo de comorbilidades, limitando su tolerancia al ejercicio o promoviendo la presencia de exacerbaciones graves. De hecho, se ha descrito que la inactividad física aumenta la incidencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, enfermedad cerebro-vascular, agregación y adhesión plaquetaria, diabetes tipo 2, obesidad, dislipidemia, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, melanoma, osteoporosis y disfunción cognitiva<sup>22</sup>. Además, la inactividad física de pacientes con EPOC reduce su densidad mitocondrial, lo que produce debilidad de los músculos esqueléticos e induce intolerancia al ejercicio<sup>23</sup>. Resulta conocido que la disfunción de los músculos periféricos es una frecuente complicación sistémica de la EPOC moderada-grave, que contribuye a su discapacidad y mortalidad precoz (24).

A su vez, también es posible que parte del impacto negativo de la inactividad física sobre la supervivencia de los pacientes con EPOC sea debido al desarrollo de exacerbaciones graves. Así, hemos demostrado que el nivel de actividad física cotidiana registrado mediante un acelerómetro constituye un predictor independiente de hospitalización por EPOC, tanto en términos de tiempo hasta la primera exacerbación (hazard ratio ajustada: 0,989; IC95%: 0,983-0,995) como en la tasa de exacerbaciones durante el periodo de seguimiento<sup>21</sup>. Diversos factores pueden justificar un mayor riesgo de exacerbaciones graves de EPOC en pacientes con inactividad física. En primer término, se

ha demostrado que la inactividad física disminuye la expresión de óxido nítrico sintetasa, por un menor estrés de tensión, lo que reduce la producción de óxido nítrico (NO)<sup>25</sup>. Además, un estilo de vida sedentario disminuye los niveles de enzimas antioxidantes, favoreciendo una mayor degradación del NO inducido por el ejercicio<sup>22</sup>. Además de los reconocidos efectos vasculares del NO, la pérdida de su acción broncodilatadora podría favorecer cierto grado de broncoconstricción, particularmente en situaciones de estrés como las producidas por infecciones respiratorias. En segundo término, el sedentarismo también puede desregular la expresión genética del receptor  $\beta$ 2-adrenérgico<sup>26</sup> y, por tanto, originar una peor respuesta al tratamiento broncodilatador. También se ha descrito que la inactividad física reduce el número y función de células que median la respuesta citotóxica frente a células infectadas por virus y disminuye la actividad fagocítica y capacidad de presentación antigénica de los macrófagos<sup>27</sup>. Como consecuencia, es posible que la inactividad física incremente la susceptibilidad a las infecciones respiratorias en pacientes con EPOC. Por último, debe recordarse que la actividad física regular promueve un eficiente aporte de oxígeno a los músculos respiratorios e incrementa la capacidad oxidativa de los músculos en pacientes con EPOC<sup>28</sup>, lo que les colocaría en una mejor situación para tolerar una exacerbación.

Además de estos aspectos particularmente relevantes, también se han generado evidencias que relacionan la actividad física cotidiana desarrollada por los pacientes con EPOC con otras variables clínicas asociadas a la percepción de los pacientes, como la calidad de vida relacionada con la salud<sup>29,30</sup> o el estrés psicológico originado por la enfermedad<sup>29</sup>.

## Factores determinantes de la actividad física en la EPOC

Reconocida la importancia clínica y pronóstica de la actividad física en los pacientes con EPOC, parece conveniente considerar brevemente los factores que la condicionan, puesto que ello permitirá una mejor comprensión de su influencia en la enfermedad y, en último término, podría generar opciones de abordaje terapéutico.

De forma general, la actividad física está determinada por factores dependientes del sujeto y de su ambiente. En po-

blación general, la edad, el sexo, la comorbilidad, el peso corporal y el grado de entrenamiento condicionan el nivel de actividad que puede realizar un sujeto<sup>6</sup>. Otro importante aspecto a tener en cuenta es el cambio climático entre estaciones. En países con oscilaciones térmicas importantes, la intensidad y frecuencia de la actividad física experimenta importantes variaciones a lo largo de las estaciones del año<sup>7</sup>.

Además de los anteriores, en pacientes con EPOC, muy probablemente contribuyen factores relacionados con la enfermedad. De todos ellos, desempeña un papel muy importante la gravedad de la enfermedad, tanto en lo referente a la limitación al flujo aéreo como a una evaluación multidimensional (Figura 3)<sup>31</sup>. A su vez, las alteraciones de la mecánica ventilatoria parecen ser determinantes esenciales de la inactividad física, particularmente la hiperinsuflación dinámica. En pacientes con EPOC moderada-muy grave, se ha demostrado que la hiperinsuflación dinámica, evaluada en el laboratorio durante una prueba de ejercicio progresivo, resulta el principal factor explicativo de la actividad física cotidiana desarrollada por dichos enfermos<sup>31</sup>. Este hallazgo está en línea con la teoría que relaciona la hiperin-

suflación dinámica con un mayor trabajo respiratorio, una elevada disociación neuromecánica, que se percibe como disnea, y la limitación al ejercicio que ello origina. De esta forma, el paciente entra en un círculo vicioso en el que la disnea y la limitación al ejercicio favorecen el sedentarismo y éste potencia una mayor discapacidad.

No obstante, muchos otros aspectos de la EPOC también parecen contribuir a la inactividad física. Se ha descrito que un mayor nivel de inflamación sistémica y la disfunción cardíaca, fundamentalmente la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, también condicionan la actividad física realizada por estos enfermos<sup>32</sup>. Incluso parece probable que existan diferencias relacionadas con el fenotipo o variante clínica de la enfermedad. Así, por ejemplo, un subanálisis del estudio EPI-SCAN demostró que los pacientes con un fenotipo mixto EPOC-asma (o ACOS) realizan menos actividad física cotidiana que enfermos de los restantes fenotipos, a igualdad de gravedad de limitación al flujo aéreo<sup>33</sup>.

También es importante tener en cuenta aspectos relacionados con el impacto psicológico de la enfermedad. Así, se

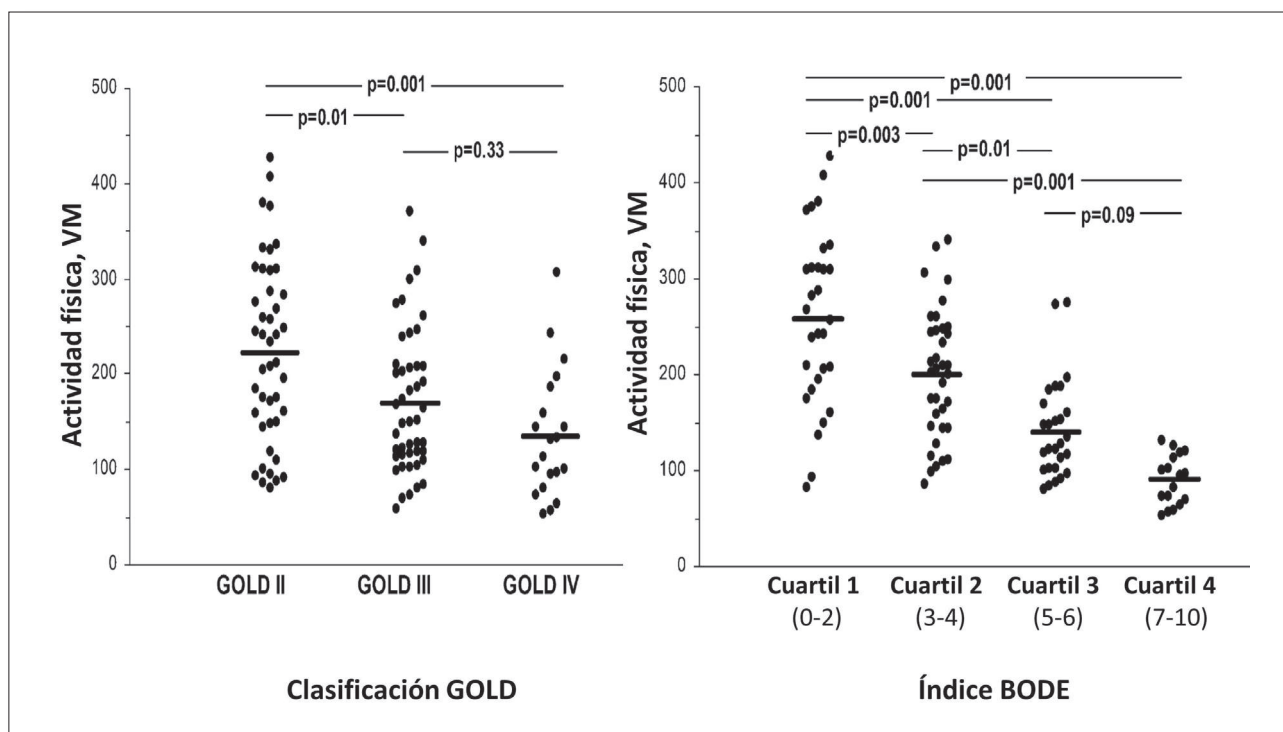


Figura 3. Distribución de la actividad física cotidiana, evaluada mediante el vector magnitud (VM) de un acelerómetro, en función de la gravedad de la EPOC, según la clasificación GOLD o el índice BODE. Modificada de García-Río et al (31) con permiso.

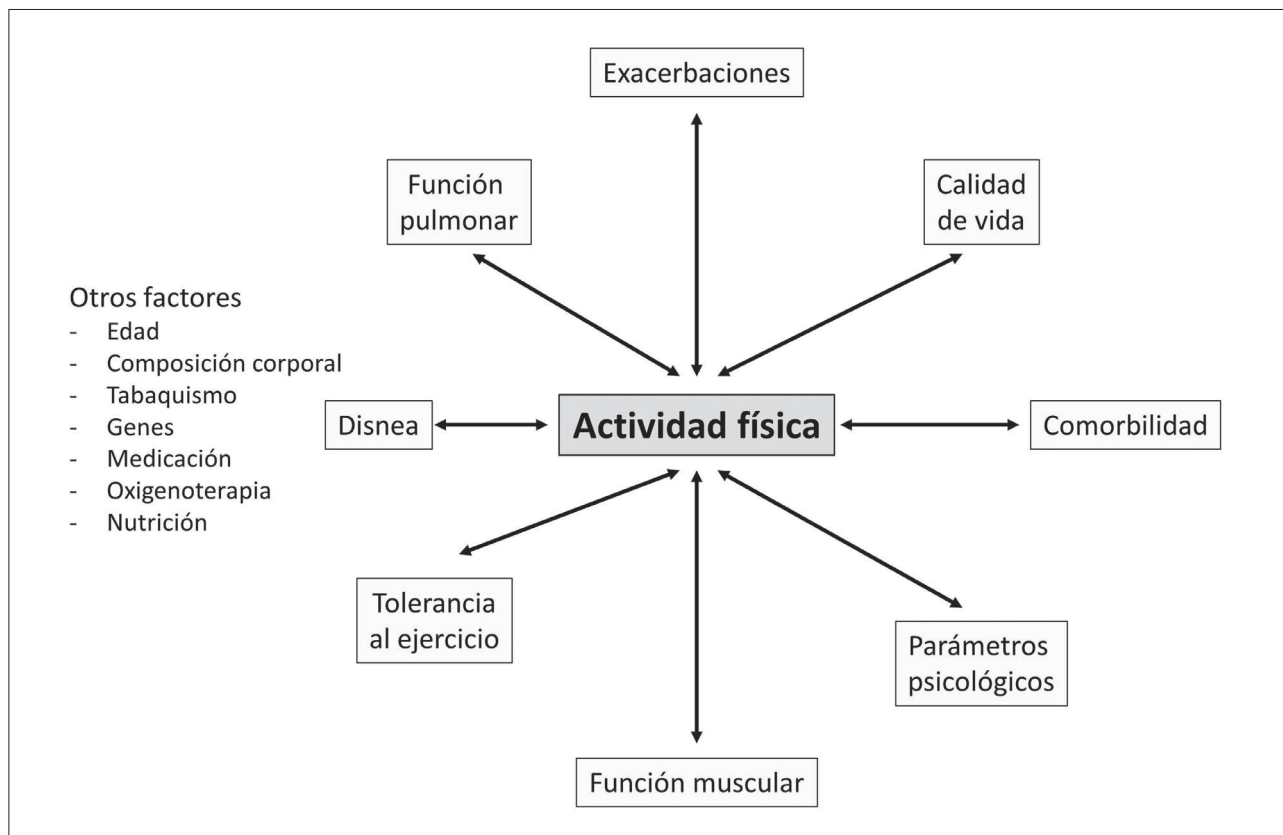


Figura 4. Variables relacionadas con la actividad física cotidiana realizada por los pacientes con EPOC.

ha demostrado que, a igualdad de gravedad de la EPOC, aquellos enfermos con un perfil depresivo reactivo realizan menos actividad física cotidiana que los que no lo tienen<sup>34</sup>. De igual modo, otros autores han demostrado que el componente depresivo-ansioso es un determinante independiente de la actividad física en este tipo de pacientes<sup>35</sup>.

Todas estas relaciones contribuyen a aumentar la trascendencia clínica de la actividad física en la EPOC<sup>36</sup>, situándola como un elemento nuclear que aglutina y condiciona la traducción clínica de muchas otras variables relacionadas con la enfermedad (Figura 4).

## ¿Debe ser la actividad física una nueva diana terapéutica?

El progresivo reconocimiento de la importancia de la actividad física cotidiana en la evaluación integral de los pacientes con EPOC se ha puesto de manifiesto de forma

pionera en la Guía española de la EPOC (GesEPOC), que, por primera vez, la incluye en la valoración de gravedad<sup>37</sup>. Teniendo en cuenta esta circunstancia y el negativo impacto pronóstico de la inactividad física, cabe plantearse si debería ser una diana terapéutica adicional sobre la que incidir en estos enfermos. De hecho, un reciente análisis del Copenhagen City Heart Study que incluyó a 1270 pacientes con EPOC seguidos durante 17 años demostró que aquellos que pasaban de tener un grado moderado o alto de actividad física a ser más sedentarios sufrían un incremento de la mortalidad de 1,7 y 2,3 veces, respectivamente<sup>38</sup>.

Teniendo en cuenta estas circunstancias, parece necesario potenciar el nivel de actividad física que realizan de forma cotidiana nuestros enfermos con EPOC. Aunque no existen directrices específicas para la enfermedad, podría considerarse razonable asumir las recomendaciones que realiza la Organización Mundial de la Salud para sujetos de edad o con enfermedad crónica<sup>4</sup>. Por tanto, debe proponerse como objetivo en el manejo de la EPOC que los pacientes realicen

al menos 150 minutos a la semana de ejercicio de intensidad moderada o que caminen más de 9000 pasos al día.

Para lograr este objetivo, resulta necesario poner en marcha distintas estrategias. Parece razonable que la primera intervención consista en optimizar el tratamiento farmacológico de los pacientes. De hecho, existen múltiples evidencias que demuestran que un adecuado tratamiento broncodilatador mejora la limitación al flujo aéreo, disminuye la disnea e incrementa la tolerancia al ejercicio de los enfermos con EPOC. Por lo mencionado en el apartado anterior, parece asumible esperar que la mejoría de estas facetas de la enfermedad se refleje en una mayor actividad física. Sin embargo, hasta el momento, son pocos los ensayos clínicos que han incluido a la actividad física como una variable de eficacia. Pese a ello, ya existe algún indicio que demuestra que la administración durante tres semanas de un broncodilatador de acción prolongada a pacientes con EPOC moderada-grave logra aumentar el tiempo de actividad de moderada-alta intensidad<sup>39</sup>.

Por otra parte, resulta conocido que la rehabilitación respiratoria logra mejorar la capacidad física de los enfermos con EPOC<sup>40</sup>, colocándolos en una situación más favorable para llevar a cabo una mayor actividad física durante su vida diaria. Así, un meta-análisis que incluyó a dos ensayos clínicos y cinco estudios de intervención de rama única en los que la actividad física fue evaluada mediante acelerómetros o podómetros, comprobó que la rehabilitación respiratoria favorecía una mayor actividad física cotidiana a medio plazo<sup>41</sup>. No obstante, la magnitud del efecto resultó menor de lo esperable, por lo que parece que tanto el tratamiento broncodilatador como la rehabilitación respiratoria resultan intervenciones necesarias pero insuficientes para asegurar un incremento amplio y sostenido de la actividad física cotidiana.

Esto pone de manifiesto la necesidad de intervenir sobre el estilo de vida de los pacientes y diversas experiencias preliminares muestran resultados muy satisfactorios. Así, por ejemplo, se ha descrito la eficacia de medidas de bajo coste como la realización de sesiones informativas para promover la actividad física<sup>42</sup> o la identificación de circuitos urbanos especialmente adaptados a las necesidades y características de los pacientes con EPOC<sup>43</sup>. Otra opción particularmente interesante consiste en la utilización de podómetros como instrumentos para promover la actividad

física. Un reciente ensayo clínico realizado en 97 pacientes con EPOC leve-muy grave demuestra que la incentivación de caminar al menos 9000 pasos diarios mediante un podómetro logra incrementar de forma muy sustancial la actividad física cotidiana en tres meses, lo que se acompaña de una mejoría en la calidad de vida y tolerancia al ejercicio<sup>44</sup>. En esta misma línea, el desarrollo de aplicaciones para Smartphones proporciona otro instrumento de refuerzo con potencial interés clínico<sup>45</sup>.

En conclusión, la información disponible actualmente muestra que el sedentarismo es un problema de salud que afecta a todos los niveles de gravedad de la EPOC. Cada vez es más evidente que la inactividad física, que aumenta el riesgo de mortalidad y exacerbaciones graves de la EPOC, tiene un origen multifactorial, por lo que requiere una aproximación terapéutica integrada. Esto refuerza la necesidad de optimizar el tratamiento de nuestros enfermos pero también pone de manifiesto la conveniencia de intervenir sobre su estilo de vida, con medidas sencillas y de una elevada costo-eficiencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:972-977.
2. Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax* 2013; 68:962-963.
3. Bouchard C, Shephard RJ. Physical activity, fitness, and health: the model and the key concepts. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, eds. *Physical activity, fitness and health*. Champaign, IL: Human Kinetics, 1994:77-88.
4. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud, 2010. ISBN 978-92-4-359997-7.
5. Shepard RJ. Absolute versus relative intensity of physical activity in a dose-response contest. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(Suppl):S400-S418.
6. Montoye HJ, Kemper HCG, Saris WHM. *Measurement physical activity and energy expenditure*. Champaign, IL: Human Kinetics, 1996.
7. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med* 2003; 37:197-206.
8. Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27:1040-1055.

9. Bassett DR, Ainsworth BE, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL et al. Validity of four motion sensors in measuring moderate intensity physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(Suppl 9):S471-S480.
10. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58:100-105.
11. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61:772-778.
12. Nichols JF, Morgan CG, Sarkin JA, Sallis JF, Calfas KJ. Validity, reliability, and calibration of the Tritrac accelerometer as a measure of physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:908-912.
13. Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH, et al. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Med* 2008; 102:1203-1207.
14. Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42:1205-1215.
15. Steele BG, Holt L, Belza B, Ferris S, Lakshminaryan S, Buchner DM. Quantitating physical activity in COPD using a triaxial accelerometer. *Chest* 2000; 117:1359-1367.
16. Lores V, García-Río F, Rojo B, Alcolea S, Mediano O. Registro de la actividad física cotidiana mediante un acelerómetro en pacientes con EPOC. Análisis de concordancia y reproducibilidad. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:627-632.
17. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:262-272.
18. Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014; 44:1521-1537.
19. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 174:801-809
20. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140:331-342.
21. Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest* 2012; 142:338-346.
22. Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol* 2002; 93:3-30.
23. Steiner MC, Morgan MD. Enhancing physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56:73-77.
24. Mador MJ, Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001; 2:216-224.
25. Bowles DK, Woodman CR, Laughlin MH. Coronary smooth muscle and endothelial adaptations to exercise training. *Exerc Sport Sci Rev* 2000; 28:57-62.
26. Barr RG, Cooper DM, Speizer FE, Drazen JM, Camargo CA Jr. 2-Adrenoceptor polymorphism and body mass index are associated with adult-onset asthma in sedentary but not active women. *Chest* 2001; 120:1474-1479.
27. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80:1055-1081.
28. Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T, et al. Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1114-1118.
29. Arne M, Lundin F, Boman G, Janson C, Janson S, Emtner M. Factors associated with good self-rated health and quality of life in subjects with self-reported COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6:511-519.
30. Garcia-Rio F, Romero D, Lores V, et al. Dynamic hyperinflation, arterial blood oxygen and airway oxidative stress in stable COPD patients. *Chest* 2011; 140:961-969.
31. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:506-512.
32. Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:743-751.
33. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, García-Río F. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013; 107:1053-1060.
34. Di Marco F, Terraneo S, Roggi MA, Repossi AC, Pellegrino GM, Veronelli A, Santus P, Pontiroli AE, Centanni S. Physical activity impairment in depressed COPD subjects. *Respir Care* 2014; 59:726-734.
35. Miravittles M, Cantoni J, Naberan K. Factors associated with a low level of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2014; 192:259-265.
36. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax* 2014; 69:731-739.
37. 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.
38. Vaes AW, Garcia-Aymerich J, Marott JL, et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur Respir J* 2014; 44:1199-1209.

39. Beeh KM, Watz H, Puente-Maestu L, et al. Aclidinium improves exercise endurance, dyspnea, lung hyperinflation, and physical activity in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14:209.
40. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348:1115-1119.
41. Cindy Ng LW, Mackney J, Jenkins S, Hill K. Does exercise training change physical activity in people with COPD? A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2012; 9:17-26.
42. Altenburg WA, ten Hacken NH, Bossenbroek L, Kerstjens HA, de Greef MH, Wempe JB. Short- and long-term effects of a physical activity counselling programme in COPD: a randomized controlled trial. *Respir Med* 2015; 109:112-121.
43. Pleguezuelos E, Pérez ME, Guirao L, et al. Improving physical activity in patients with COPD with urban walking circuits. *Respir Med* 2013; 107:1948-1956.
44. Mendoza L, Horta P, Espinoza J, et al. Pedometers to enhance physical activity in COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2015; 45:347-354.
45. Verwey R, van der Weegen S, Spreeuwenberg M, Tange H, van der Weijden T, de Witte L. A pilot study of a tool to stimulate physical activity in patients with COPD or type 2 diabetes in primary care. *J Telemed Telecare* 2014; 20:29-34.
39. Meheust D, Le Cann P, Reponen T, Wakefield J, Vesper S, Gangneux JP. Possible application of the environmental relative mouldiness index in France: a pilot study in Brittany. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216:333-40.
40. Shea KM, Truckner RT, Weber RW, Peden DB. Climate change and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:443-53.
41. Wolf J, O'Neil NR, Rogers CA, Muilenberg ML, Ziska LH. Elevated atmospheric carbon dioxide amplify *Alternaria alternata* sporulation and total antigen production. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1223-8.
42. Lake JA, Wade RN. Plant-pathogen interactions and elevated CO<sub>2</sub>: morphological changes in favour of pathogens. *J Exp Bot* 2009; 60:3123-31.
43. Hollins PD, Kettlewell PS, Atkinson MD et al. Relationships between airborne fungal spore concentration of *Cladosporium* and the summer climate at two sites in Britain. *Int J Biometereol* 2004; 48:137-41.
44. Epton MJ, Martin IR, Graham P et al. Climate and aeroallergen levels in asthma: a 12 month prospective study. *Thorax* 1997; 52:528-34.
45. Klironomos JN, Allen MF, Rilling MC et al. Abrupt rise in atmospheric CO<sub>2</sub> overestimates community response in a model plant-soil system. *Nature* 2005; 433:621-4.



# Avances en el análisis de sonidos respiratorios para la monitorización de pacientes con patologías respiratorias

---

JOSÉ ANTONIO FIZ<sup>1,2,4</sup>, MANUEL LOZANO<sup>2,3</sup>, RAIMON JANÉ<sup>2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

<sup>2</sup>Instituto de Bioingeniería de Cataluña, Barcelona.

<sup>3</sup>Fundación Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol, Badalona.

<sup>4</sup>CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina.

<sup>5</sup>Dept. ESII, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona.

jafiz@msn.com

**RESUMEN:** En el presente artículo se hace una descripción de los fundamentos físicos, hallazgos y técnicas de análisis de los sonidos respiratorios. Se hace especial mención de los últimos avances en las técnicas de análisis tiempo-frecuencia y técnicas de procesado no lineal. Finalmente se valoran algunas de las posibles aplicaciones de esta técnica así como los retos que deben afrontar los investigadores en el diseño de nuevos sistemas de análisis acústico para la monitorización de pacientes respiratorios.

**Palabras Clave:** sonidos respiratorios, análisis acústico, patología respiratoria.

## Introducción. Características generales del sonido respiratorio

El sonido es un conjunto de vibraciones audibles que se generan como resultado de la sucesiva compresión o rarefacción de un medio elástico sólido, líquido o gaseoso y se transmiten a través del mismo. La densidad del medio es crucial en la transmisión del sonido puesto que determina la distancia y la velocidad de propagación. Como normal

general, cuanto mayor es la densidad del medio, más lenta es la propagación del sonido. Las ondas de sonido se caracterizan por su frecuencia, longitud de onda, periodo, amplitud, intensidad, velocidad, dirección y polarización.

En el caso del sonido respiratorio las características de mayor interés clínico son la intensidad, la frecuencia y la duración. El sonido respiratorio se clasifica de forma general en sonido normal y sonido anormal<sup>1-3</sup>. Las características del sonido respiratorio normal dependen de la localización. El

sonido traqueal es más intenso y tiene un ancho de banda mayor que los sonidos provenientes del tórax, entendiendo como ancho de banda el margen de frecuencias en el que se concentra la mayor parte de la energía de una señal. Así, el ancho de banda del sonido traqueal está entre los 70-100 Hz y los 2000 Hz aproximadamente, mientras que el de los sonidos torácicos apenas supera los 300 Hz<sup>4</sup>. Entre los sonidos torácicos, el sonido vesicular o murmullo vesicular es aquel que se escucha en las zonas inferiores del tórax que no están próximas a las vías aéreas centrales. El sonido bronquial se escucha en la vecindad de las vías aéreas centrales, principalmente la tráquea y la laringe. Por último, el sonido bronco-vesicular es un intermedio entre el sonido bronquial y el vesicular y se escucha entre los pulmones y las grandes vías aéreas.

Los sonidos respiratorios anormales pueden tener carácter continuo o discontinuo. Las sibilancias (procede del verbo latino sibilare, que significa silbar) son sonidos adventicios continuos de carácter musical que se asocian a la obstrucción bronquial. Pueden ser localizadas o generalizadas y se producen principalmente durante la espiración. Las sibilancias pueden contener varias componentes de frecuencia de tipo senoidal (sibilancias polifónicas), o una sola componente frecuencial principal (sibilancias monofónicas). En ambos casos, suelen aparecer entre los 200 Hz y los 800 Hz. Los roncus son sibilancias de más baja frecuencia y se asocian a la bronquitis crónica y las bronquiectasias. El estridor es un sonido también con carácter musical pero de alta frecuencia y localizado cerca de la laringe. Se produce por la obstrucción parcial de la vía aérea central.

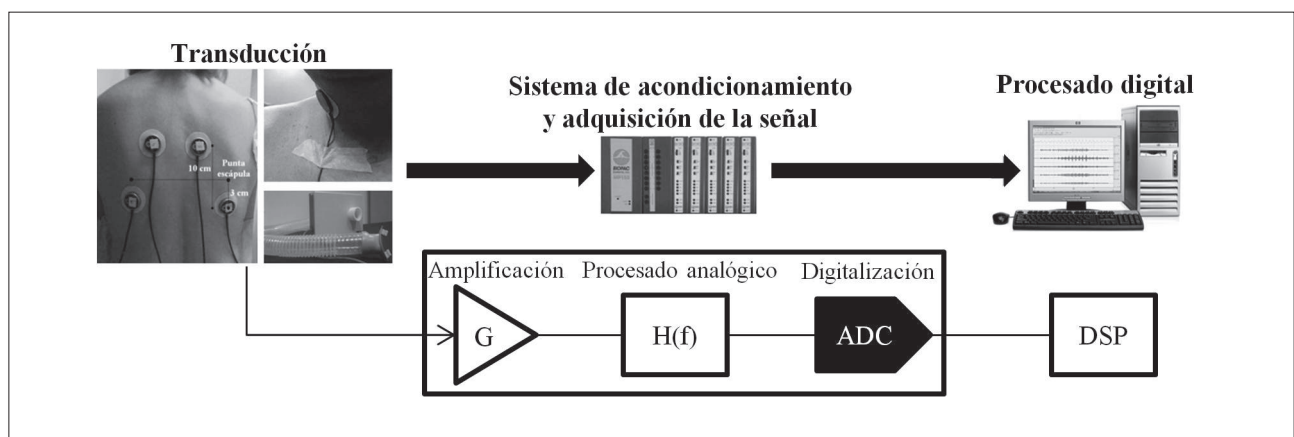
En otro orden, los estertores son ruidos adventicios discontinuos, sin carácter musical, de corta duración y explosivos. Aparecen como ondas amortiguadas y se caracterizan por una elevación brusca seguida de una o varias oscilaciones de intensidad decreciente<sup>5</sup>. Se dividen clásicamente en dos categorías:

- **Estertores finos:** aparecen en la mitad y final de la inspiración. Son de alta frecuencia y se asemejan al sonido producido por un cierre de tipo "Velcro™". Se originan por la apertura explosiva de las vías aéreas pequeñas que habían estado cerradas durante la espiración precedente.
- **Estertores gruesos:** se producen al comienzo de la inspiración y durante la espiración. Indican la existencia de secreciones dentro de las vías pequeñas. Son menos reproducibles entre respiraciones que los estertores finos.

El ancho de banda de los estertores puede llegar hasta los 6 kHz<sup>6</sup>.

Los squawks (graznidos) son sibilancias de corta duración acompañadas de estertores. Suelen aparecer en las alveolitis extrínsecas y en la fibrosis intersticial difusa<sup>7</sup>. Están producidos por la apertura explosiva y la oscilación de las vías aéreas.

Finalmente, el roce pleural se localiza sobre una porción de la pleura y aparece en la inspiración y la espiración cuando ambas superficies pleurales se rozan en vez de deslizarse suavemente como normalmente sucede.



**Figura 1.** Esquema del sistema de adquisición y procesamiento de señales de sonidos respiratorios. Como sensores se muestran 5 micrófonos piezoeléctricos de contacto para registrar los sonidos respiratorios y un neumotacógrafo para registrar el flujo de aire.

## Adquisición de señales

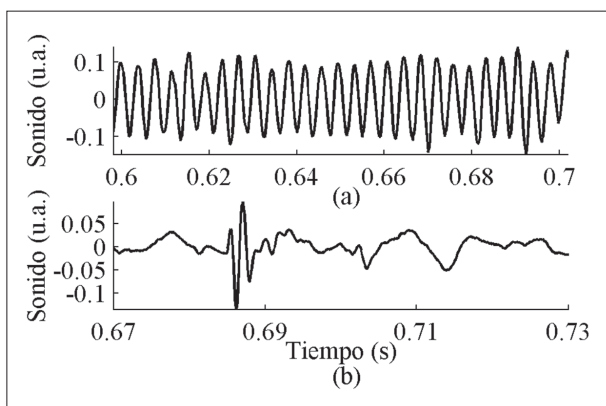
La auscultación pulmonar se realiza de forma rutinaria mediante la utilización de un estetoscopio, el cual permite que el oído humano pueda percibir las vibraciones provenientes del sistema respiratorio y transmitidas a través de la caja torácica. Desafortunadamente, el estetoscopio clásico no puede ser utilizado para analizar las señales acústicas respiratorias. Actualmente se fabrican estetoscopios digitales (Thinklabs One Digital Stethoscope, 3M™ Littmann TeleSteth System) que pueden amplificar y filtrar la señal acústica y con ello facilitar su audición. También ofrecen la posibilidad de almacenar la señal para su posterior análisis. Sin embargo, existen algunos problemas con estos dispositivos, como la variación de presión ejercida al sostener manualmente el estetoscopio, la cual hace variar la intensidad y las componentes frecuenciales de la señal acústica. Es por ello que si se quiere analizar la señal acústica se debe utilizar otro tipo de procedimientos que garanticen la correcta recogida del sonido respiratorio.

El transductor esencial para las señales acústicas es el micrófono. En el caso de los sonidos respiratorios, los micrófonos más utilizados son los capacitivos y los piezoeléctricos. Los micrófonos capacitivos, de tipo electret, constan fundamentalmente de un diafragma móvil que se desplaza acorde a las variaciones de presión ejercida por las ondas acústicas, y convierte esos desplazamientos en una señal eléctrica. Normalmente, el diafragma no está directamente expuesto a la superficie torácica sino que existe una cáma-

ra de aire interpuesta, denominándose también sensor de aire acoplado. Por el contrario, los micrófonos piezoeléctricos se colocan directamente sobre la pared torácica, denominándose también micrófonos de contacto. Dependiendo del tipo de micrófono utilizado, la señal acústica recogida varía debido, sobre todo, a las diferentes formas de acoplamiento<sup>7</sup>. Los sensores son muy sensibles a los artefactos producidos por el movimiento, sobre todo los de tipo piezoeléctrico, lo que hay que tener muy presente a la hora de adquirir y de analizar las señales acústicas.

Generalmente, el sensor o micrófono va acompañado de una etapa analógica de pre-procesado de la señal compuesta por un amplificador y uno o varios filtros (Figura 1). El amplificador incrementa la amplitud de la señal recogida y los filtros eliminan las componentes de ruido que caen fuera del ancho de banda de interés de la señal de sonido respiratorio (ruido cardíaco y otros ruidos de alta y baja frecuencia). Tras la primera etapa de pre-procesado analógico, se convierte la señal analógica en digital mediante un conversor analógico-digital (ADC), normalmente con una resolución de 12 o 16 bits. La frecuencia de muestreo, definida como el número de muestras de señal recogidas en cada segundo, suele estar entre 5 kHz y 10 kHz. La señal digital resultante se envía a un ordenador donde puede ser procesada y analizada utilizando diferentes técnicas de procesado digital de señales.

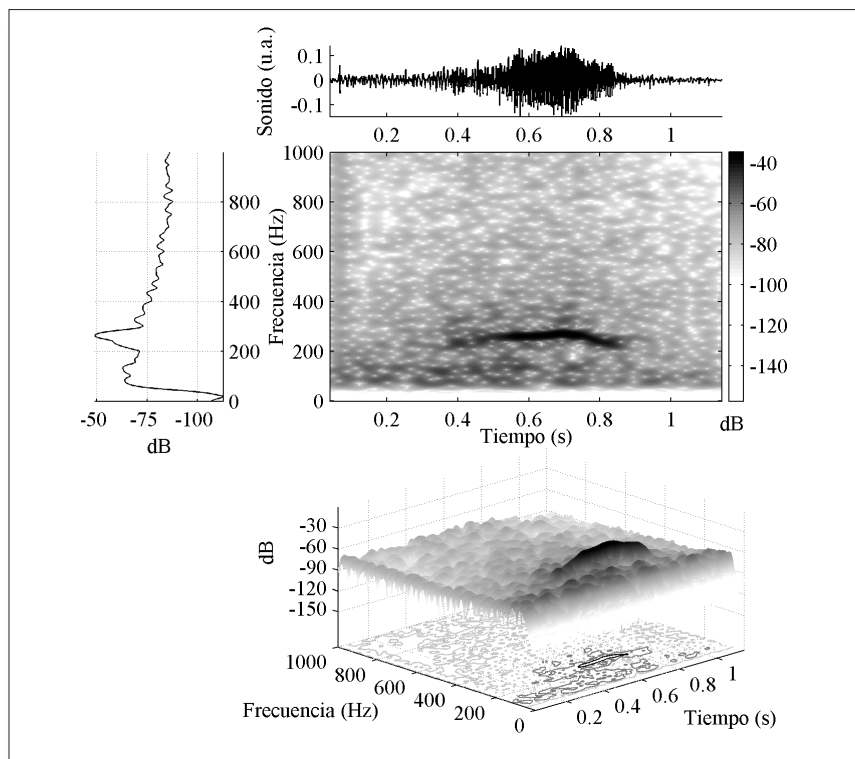
En algunos estudios se han utilizado matrices de sensores, en lugar de un único sensor, para la creación de mapas acústicos torácicos en forma de imágenes<sup>8,9</sup>.



**Figura 2.** Forma de onda típica de una sibilancia (a) y un estertor (b), mostradas mediante la expansión en tiempo de las correspondientes señales.

## Técnicas de análisis de los sonidos respiratorios

En los últimos años el interés por la acústica respiratoria ha ido creciendo de forma paulatina. Ante la falta de guías generales para la adquisición, almacenamiento, procesado y análisis de las señales, todo ello necesario para comparar resultados entre diferentes laboratorios, la Comunidad Europea financió el proyecto CORSA (Computerized Respiratory Sound Analysis)<sup>10</sup>. El proyecto CORSA, llevado a cabo mediante la colaboración de 7 países, ha ofrecido las guías fundamentales para la realización de exploraciones acústicas respiratorias.



**Figura 3.** Señal de sonidos respiratorios que contiene una sibilancia (arriba) y su correspondiente densidad espectral de potencia (izquierda), espectrograma 2D (centro) y espectrograma 3D (abajo).

Una de las primeras técnicas de análisis propuestas fue la visualización de la señal de sonido expandida en el tiempo (análisis de la forma de onda en tiempo expandido, TEWA)<sup>11</sup>. Mediante esta técnica se puede detectar la existencia de ruidos adventicios característicos, como son los estertores o las sibilancias, a partir de su morfología (Figura 2).

Otra de las técnicas clásicas de análisis de sonidos respiratorios es la transformada de Fourier (TF), que permite analizar las características en frecuencia de la señal de sonido. La TF consiste en la descomposición de la señal en sus distintas componentes en frecuencia. Una forma más común de analizar el contenido frecuencial de la señal de sonido respiratorio es mediante la estimación de la densidad espectral de potencia (DEP), que se obtiene al aplicar la TF a la función de autocorrelación de la señal de sonido (Figura 3). Existen distintos métodos de estimación de la DEP. Los métodos no paramétricos se basan en el cálculo del periodograma, que consiste en estimar la DEP a partir de un segmento finito de la señal de sonido. Una variante del periodograma es el periodograma promediado, que consiste en dividir la señal en varios segmentos de una longitud

determinada, calcular el periodograma para cada uno de esos segmentos y después promediar los periodogramas obtenidos. Con esta variante se consigue reducir la variancia del estimador de la DEP.

Los métodos paramétricos consisten en modelar la señal de sonido mediante modelos autorregresivos. Los parámetros de estos modelos se calculan usando técnicas de predicción lineal u otras técnicas basadas en la minimización del error de predicción.

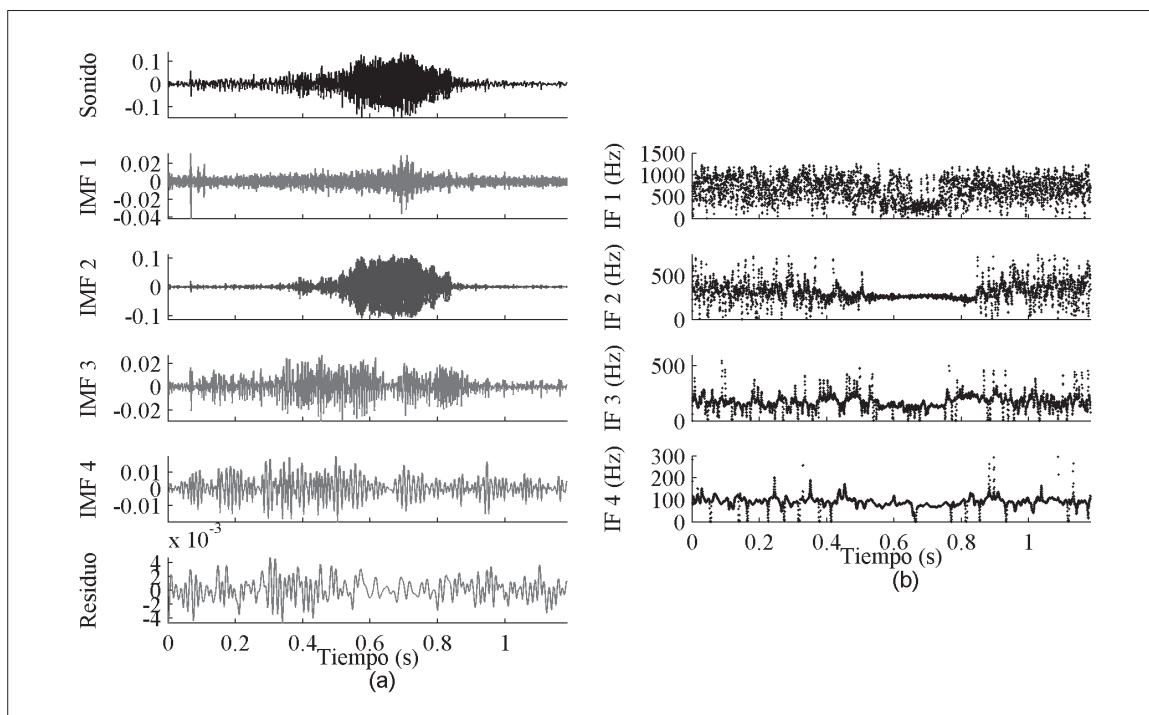
Las técnicas descritas hasta ahora representan las características de los sonidos respiratorios en tiempo o en frecuencia por separado. Sin embargo, mediante estas técnicas se pierde información sobre la evolución de las características frecuenciales a lo largo del tiempo. Es por ello que se aplican métodos que analizan el espacio tiempo-frecuencia. Entre ellos destaca la transformada de Fourier de tiempo reducido (short-time Fourier transform, STFT). El módulo al cuadrado de la STFT de la señal de sonido respiratorio se denomina sonograma, espectrograma o respirosonograma y se puede representar en dos o tres dimensiones (Figura 3). La STFT ha sido ampliamente utilizada como técnica de análisis para la detección de sibilancias<sup>12,13</sup>.

Otra de las representaciones tiempo-frecuencia más utilizadas en el análisis de sonidos respiratorios es la obtenida mediante la transformada wavelet. El concepto de wavelets fue introducido por Grossmann y Morlet en 1980<sup>14</sup>, haciendo referencia al conjunto de funciones base de la transformada wavelet. Se trata de pequeñas ondas que se generan mediante traslaciones y dilataciones de una función wavelet básica con una forma determinada. La base resultante permite descomponer una señal en un conjunto de coeficientes que varían con la escala (relacionada con la frecuencia) y la posición temporal de los wavelets que forman dicha base. Esta herramienta es muy útil en el análisis de señales no estacionarias, que varían con el tiempo, intermitentes y transitorias, como es el caso de los estertores<sup>15</sup>. Lo que se representa en los gráficos es el valor de los coeficientes en función de la escala y el factor de traslación temporal.

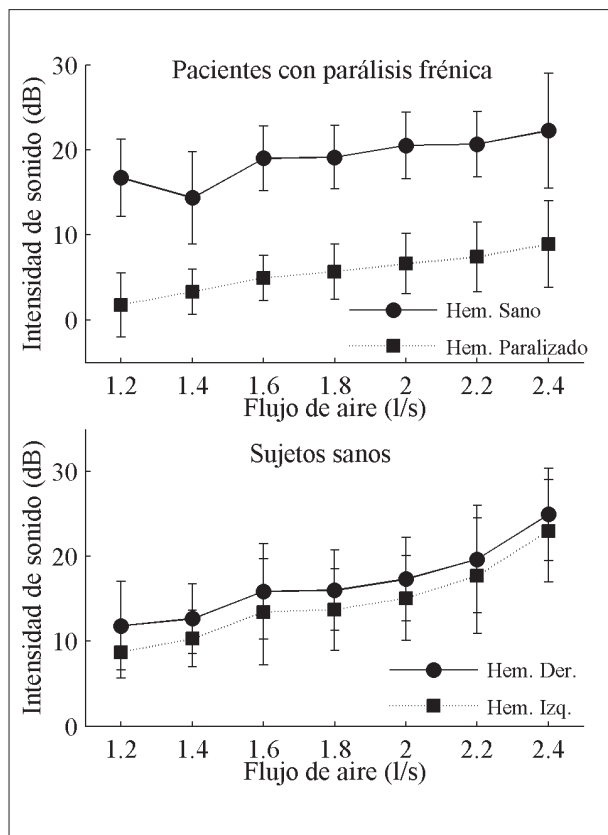
Las técnicas tiempo-frecuencia anteriores, basadas en el análisis de Fourier o wavelet, no son técnicas adaptativas, pues requieren la elección de algunos parámetros de análisis como es la duración y tipo de ventana en la STFT y

el tipo de wavelet en la transformada wavelet. Además, la resolución temporal y frecuencial de ambas técnicas está limitada debido al principio de incertidumbre, el cual dice que una señal no se puede localizar con precisión en el dominio temporal y frecuencial de forma simultánea. Teniendo en cuenta estas limitaciones y la naturaleza aleatoria y no lineal de los sonidos respiratorios, el uso de técnicas de análisis no lineal se ha incrementado durante los últimos años.

Una de esas técnicas no lineales es la descomposición empírica en modos (empirical mode decomposition, EMD)<sup>16</sup>. La EMD es una técnica adaptativa para el análisis de señales no lineales y no estacionarias, que permite descomponer una señal en un conjunto de modos u oscilaciones con diferente frecuencia, llamadas funciones de modo intrínsecas (IMF). Como su propio nombre indica, es una técnica empírica, pues la descomposición está completamente guiada por los datos. La EMD se ha aplicado con éxito en la detección y caracterización de estertores<sup>17</sup> y de sibilancias<sup>18</sup>. Concretamente, nuestro grupo de procesamiento e interpreta-



**Figura 4.** Funciones de modo intrínsecas (IMF 1-4) (a) obtenidas mediante la descomposición empírica en modos de una señal de sonidos respiratorios que contiene una sibilancia. Frecuencia instantánea (IF 1-4) correspondiente a cada IMF (b). Se observa que la dispersión de la IF 2 disminuye en el tramo donde se localiza la sibilancia. Esta técnica permite detectar con precisión este tipo de ruidos adventicios.



**Figura 5.** Intensidad media de los sonidos respiratorios en función del flujo de aire inspirado para ambos hemitórax de 10 pacientes con parálisis frénica y 10 sujetos sanos.

ción de señales biomédicas del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), en colaboración con el servicio de neumología del hospital Germans Trias i Pujol, ha desarrollado un nuevo método para la detección y caracterización automática de sibilancias basado en la combinación de la EMD con el cálculo de la frecuencia instantánea (FI). Este nuevo método está basado en el hecho de que la dispersión de la FI disminuye significativamente dentro de la señal de sonidos respiratorios, en el tramo donde aparece la sibilancia (Figura 4).

Además de la EMD, se han utilizado otras técnicas no lineales para el análisis de los sonidos respiratorios, como la estadística de orden superior (HOS), que permite calcular el poliespectro y la bicoherencia. Este tipo de análisis se ha utilizado en la identificación de sibilancias monofónicas y polifónicas<sup>19,20</sup>.

## Monitorización respiratoria mediante sonidos respiratorios

A pesar del gran avance que ha habido en el desarrollo de técnicas de análisis de los sonidos respiratorios, todavía hay un uso escaso de la acústica respiratoria en el ámbito clínico. No obstante, dentro del marco de colaboración entre el IBEC y el servicio de neumología del hospital Germans Trias i Pujol, se han llevado a cabo varios trabajos que han demostrado la utilidad de los sonidos respiratorios para la valoración de pacientes con diferentes enfermedades respiratorias como la parálisis frénica unilateral<sup>21</sup> (Figura 5), el asma<sup>22,23</sup> y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)<sup>24-26</sup>.

Como hemos indicado con anterioridad, el proyecto COR-SA abrió la puerta a la estandarización del análisis acústico respiratorio. Una de las finalidades del proyecto fue la de promover la creación de herramientas sencillas y portátiles que pudieran ser utilizadas en la monitorización respiratoria tanto hospitalaria como ambulatoria<sup>27</sup>. En este sentido, los teléfonos inteligentes (Smartphones), tan extendidos en la actualidad, podrían ser la solución para este tipo de monitorización. De hecho, ya han sido empleados con éxito en cardiología para la detección y seguimiento de las arritmias<sup>28</sup>. En el ámbito respiratorio, Hung et al<sup>29</sup> idearon un estetoscopio multifunción. Recientemente se han propuesto diferentes sistemas de monitorización portátiles, algunos basados en el uso de Smartphones, para pacientes asmáticos<sup>30-33</sup>.

Otra línea de estudio interesante es la monitorización del flujo de aire mediante el análisis del sonido respiratorio, que puede ser de utilidad en situaciones en que no es factible la medida del flujo de aire mediante neumatógrafos<sup>34</sup>. Varios investigadores han tratado de relacionar el flujo de aire con la intensidad del sonido respiratorio traqueal y pulmonar<sup>35,36</sup>. Para obtener una medida que cuantifique el flujo se necesita una calibración previa del sonido respiratorio a diferentes niveles de flujo, lo cual no parece factible en determinadas condiciones físicas. De todas formas, a determinados niveles de flujo se pueden calcular valores razonables del mismo a partir de los parámetros del sonido respiratorio, tales como la potencia media del espectro, la amplitud de la señal de sonido traqueal o la entropía<sup>35</sup>.

Un problema inherente a la señal acústica de ruido respiratorio es que transporta componentes provenientes de los ruidos cardíacos. Estas componentes aparecen a frecuencias por debajo de los 200 Hz, coincidiendo con buena parte del rango espectral del sonido respiratorio y pudiendo complicar su análisis. Se han aplicado muchos métodos de cancelación de ruidos cardíacos, desde simples filtros atrapa banda, hasta algoritmos más sofisticados basados en la transformada wavelet<sup>37</sup>, el cálculo de la entropía<sup>38</sup> y el análisis de las componentes independientes<sup>39</sup>.

## Conclusiones

La auscultación pulmonar es una práctica habitual de la exploración física. La investigación en este campo se ha incrementado en el transcurso de los años, de tal manera que además de la auscultación convencional practicada habitualmente, podemos registrar y analizar los ruidos respiratorios para así determinar su origen y las consecuencias fisiopatológicas derivadas de su existencia. Se han expuesto varias técnicas de análisis y recogida de señales acústicas respiratorias, muchas de las cuales son actualmente objeto de investigación. Se ha avanzado en la identificación y caracterización de los sonidos adventicios, pero todavía queda un largo recorrido en la creación de sistemas acústicos completos que puedan monitorizar a los pacientes respiratorios tal y como se realiza en otras especialidades, como la cardiología. El sistema de adquisición de sonidos respiratorios puede simplificarse utilizando sensores sin cables "wireless", cuyo uso se espera que facilite la monitorización de los pacientes con este tipo de sistemas en un futuro próximo. Es de esperar que en el futuro el número de aplicaciones se incremente hasta llegar a un sistema fiable que pueda ser utilizado de forma generalizada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kraman SS, "Vesicular (normal) sounds: how are they made, where do they come from and what do they mean?," *Semin Respir Med* 1985; 6:183-191.
2. Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR, "Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope," *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:974-987.
3. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS, "Fundamentals of lung auscultation," *N Engl J Med* 2014; 370:744-51.
4. Gavriely N, Palti Y, Alroy G, "Spectral characteristics of normal breath sounds," *J Appl Physiol* 1981;50:307-314.
5. Gavriely N, Cugell DW, "Breath sounds methodology," 203 p., Boca Raton, Fla., London: CRC Press, 1995.
6. Earis JE, Marsh K, Rearson MG, Ogilvie CM, "The inspiratory squawk in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibrosis," *Thorax* 1982; 37:923-936.
7. Vannuccini L, Earis JE, Helistö P, Cheetham BMG, Rossi M, Sovijärvi ARA, Vanderschoot J, "Capturing and preprocessing of respiratory sounds," *Eur Respir Rev* 2000; 10:616-620.
8. Murphy RLH, "Localization of chest sounds with 3D display and lung sound mapping," U.S. Patent 5,844-997, 1998.
9. Salehin SMA, Abhayapala TD, "Lung sound localization using array of acoustic sensors," *Int Conf Signal Process Commun Syst* 2008; pp. 1-5.
10. Sovijärvi ARA, Vanderschoot J, Earis JE, "Standardization of computerized respiratory sound analysis," *Eur Respir Rev* 2000; 10:585.
11. Charbonneau G, Ademovic E, Cheetham BMG, Malmberg LP, Vanderschoot J, Sovijärvi ARA, "Basic techniques for respiratory sound analysis," *Eur Respir Rev* 2000;10:625-635.
12. Homs-Corbera A, Fiz JA, Morera J, Jané R, "Time-frequency detection and analysis of wheezes during forced exhalation," *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51: 182-6.
13. Fiz JA, Jané R, Izquierdo J, Homs-Corbera A, Garcia MA, Gómez R, Monso E, "Analysis of forced wheezes in asthma patients," *Respiration* 2006; 73:55-60.
14. Grossmann A, Morlet J, "Decomposition of Hardy functions into square integrable wavelets of constant shape," *SIAM J Math Anal* 1984;15:723-736.
15. Ayari F, Alouani AT, Ksouri M, "Wavelets: an efficient tool for lung sounds analysis," *IEEE Int Conf Comput Syst Appl* 2008; pp. 875-878.
16. Huang NE, Shen Z, Long SR, et al., "The empirical mode decomposition and Hilbert spectrum for nonlinear and nonstationary time series analysis," *Proc R Soc Lond A* 1998: 454:903-995.
17. Villalobos SC, Camarena RG, Lem GC, Corrales TA, "Crackle sounds analysis by empirical mode decomposition: nonlinear and nonstationary signal analysis for distinction of crackles in lung sounds," *IEEE Eng Med Biol Mag* 2007; 26:40-47.
18. Lozano M, Fiz JA, Jané R, "Automatic differentiation of normal and continuous adventitious respiratory sounds using ensemble empirical mode decomposition and instantaneous frequency," *J Biomed Health Inform*, 2015 (en prensa, 10.1109/JBHI.2015.2396636).

- Hadjileontiadis LJ, Panas SM, "Nonlinear analysis of musical lung sounds using the bicoherence index," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1997; pp. 1126-1129.
19. Taplidou SA, Hadjileontiadis LJ, "Nonlinear analysis of wheezes using wavelet bicoherence," *Comput Biol Med* 2007; 37:563-570.
20. Fiz JA, Jané R, Lozano M, Gómez R, Ruiz J, "Detecting unilateral phrenic paralysis by acoustic respiratory analysis," *Plos One*, vol. 9(4), e93595.
21. Fiz JA, Jané R, Salvatella D, Izquierdo J, Lores L, Caminal P, Morera J, "Analysis of tracheal sounds during forced exhalation in asthma patients and normal subjects: bronchodilator response effect," *Chest* 1999; 116:633-8.
22. Fiz JA, Jané R, Homs-Corbera A, Izquierdo J, García MA, Morera J, "Detection of wheezing during maximal forced exhalation in patients with obstructed airways," *Chest* 2002; 122:186-91.
23. Fiz JA, Morera J, Abad J, Belsunces A, Haro M, Fiz JI, Jané R, Caminal P, Rodenstein D, "Acoustic analysis of vowel emission in obstructive sleep apnea," *Chest* 1993; 104:1093-6.
24. Fiz JA, Abad J, Jané R, Riera M, Mañanas MA, Caminal P, Rodenstein D, Morera J, "Acoustic analysis of snoring sound in patients with simple snoring and obstructive sleep apnoea," *Eur Respir J* 1996; 9:2365-70.
25. Fiz JA, Jané R, Sola-Soler J, Abad J, García M, Morera J, "Continuous analysis and monitoring of snores and their relationship to the apnea-hypopnea index," *Laryngoscope*, vol. 120, pp. 854-862, 2010.
26. Earis JE, Cheetham BMG, "Future perspectives for respiratory sound research," *Eur Respir Rev* 2000; 10:641-646.
27. Lee J, Reyes BA, McManus DD, Mathias O, Chon KH, "Atrial fibrillation detection using an iPhone 4S," *IEEE Trans Biomed Eng* 2013; 60:203-206.
28. Hung K, Luk BL, Choy WH, Tai B, Tso SK, "Multifunction stethoscope for telemedicine," *Proc IEEE Int Workshop Comput Arch Mach Percept*, Hong Kong, China 2004; 26:87-89.
29. Puder LC, Fischer HS, Wilitzki S, Usemann J, Godfrey S, Schmalisch G, "Validation of computerized wheeze detection in young infants during the first months of life," *BMC Pediatr* 2014; 14:257.
30. Oletic D, Arsenali B, Bilas V, "Towards continuous wheezes detection body sensor node as a core of asthma monitoring system," *Wirel Mob Commun Healthc* 2012; 83:165-172.
31. Oletic D, Skrapec M, Bilas V, "Monitoring respiratory sounds: compressed sensing reconstruction via OMP on Android Smartphone," *Wirel Mob Commun Healthc* 2013; 61:114-121.
32. Oletic D, Arsenali B, Bilas V, "Low-power wearable respiratory sound sensing," *Sensors* 2014; 14:6535-6566.
33. Reyes BA, Reljin N, Chon KH, "Tracheal sounds acquisition using smartphones," *Sensors* 2014; 14:13830-13850.
34. Golabbakhsh M, Moussavi Z, "Relationship between airflow and frequency-based features of tracheal respiratory sound," *Can Conf Electr Comput Eng* 2004; 2: 751-754.
35. Que C, Kolmaga C, Durand L, Kelly S, Macklem P, "Phonospirometry for noninvasive measurement of ventilation: methodology and preliminar results," *J Appl Phys* 2002; 93:1515-1526.
36. Pourazad MT, Moussavi Z, Thomas G, "Heart sound cancellation from lung sound recordings using time-frequency filtering," *J Med Biol Eng* 2006; 44:216-225.
37. Yadollahi A, Moussavi Z, "Robust method for heart sound localization using lung sounds entropy," *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53:497-502.
38. Pourazad MT, Moussavi Z, Farahmand F, Ward R, "Heart sounds separation from lung sounds using independent component analysis," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005; 3:2736-2739.



# Apnea del sueño y cáncer: evidencias clínicas y biológicas.

ISAAC ALMENDROS<sup>1</sup>, JOSEP M. MONTSERRAT<sup>2,3</sup>,  
FRANCISCO CAMPOS-RODRÍGUEZ<sup>4</sup>, RAMÓN FARRÉ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Biofísica i Bioingeniería, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona-IDIBAPS, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Unidad del sueño. Servicio de Neumología, Hospital Clínic. Universidad de Barcelona-IDIBAPS, Barcelona, España.

<sup>3</sup>CIBER de Enfermedades Respiratorias, Madrid, España.

<sup>4</sup>Servicio de Neumología, Hospital Valme, Sevilla, España

isaac.almendros@ub.edu

## RESUMEN

El síndrome de la apnea/hipopnea del sueño (SAHS) ha sido recientemente relacionado con una mayor incidencia, agresividad y mortalidad de cáncer. Esta relación parece más clara en los casos graves y parece depender en mayor medida de los valores oximétricos y en parte de otros factores como la obesidad, la edad y el consumo de tabaco. Por otra parte, estudios llevados a cabo en animales han demostrado un mayor crecimiento, agresividad y metástasis tumoral en respuesta a la hipoxia intermitente y fragmentación del sueño. Estudios posteriores han revelado el posible papel de la inflamación inducida por ambos factores y de la respuesta del sistema inmune como posibles mecanismos por los que el SAHS podría agravar la malignidad del cáncer. Sin embargo, estos estudios continúan siendo relativamente escasos y se necesitan nuevos trabajos epidemiológicos, clínicos y básicos para esclarecer los mecanismos involucrados así como los tipos de cáncer que podrían ser más sensibles al SAHS. En esta revisión se presentarán los diferentes trabajos tanto clínicos como traslacionales llevados a cabo hasta la fecha.

Palabras clave: Apnea del sueño, cáncer, hipoxia, inflamación.

## 1. La apnea obstructiva del sueño y su posible conexión con el cáncer.

El síndrome de la apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) es una enfermedad muy prevalente que afecta a cualquier edad pero se diagnostica mayoritariamente en adultos<sup>1</sup>. Esta patología respiratoria se caracteriza por el colapso repetitivo de la vía aérea superior durante las horas del sueño dando lugar a tres consecuencias fun-

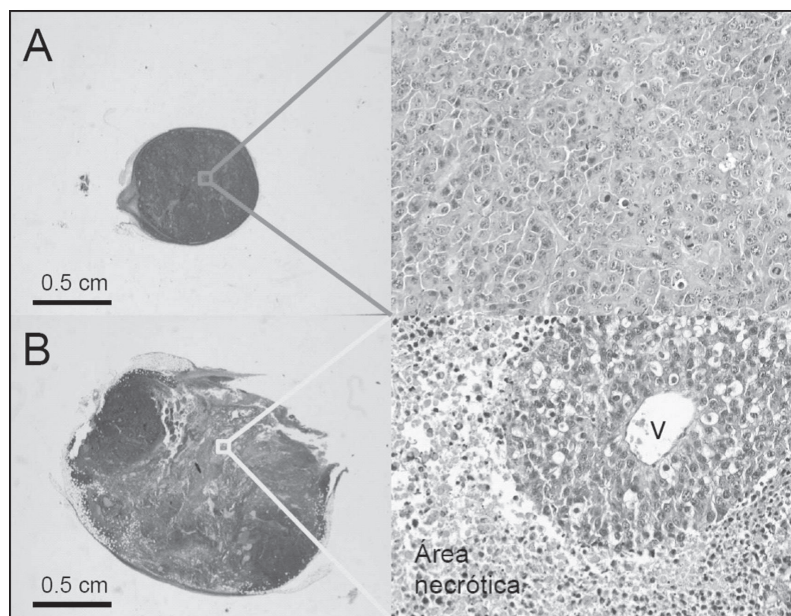
damentales: episodios de hipoxia-reoxigenación que provocan hipoxia intermitente e hipercapnia, fragmentación del sueño por despertares repetidos y oscilaciones bruscas en la presión negativa intratorácica<sup>2</sup>. Estudios llevados a cabo tanto en modelos animales como en pacientes han demostrado que el SAHS es capaz de producir inflamación y estrés oxidativo sistémico y tisular<sup>3,4</sup>. De hecho, a largo plazo, las formas más intensas del SAHS se han asociado con varias consecuencias neurocognitivas, car-

diovasculares y metabólicas<sup>4,5</sup> potenciadas por los factores anteriormente mencionados.

La inflamación, el estrés oxidativo y la hipoxia son tres factores que están relacionados con la incidencia y malignidad tumoral, de acuerdo con las pruebas que se van obteniendo. Por un lado, la inflamación y el estrés oxidativo de forma crónica pueden contribuir a una continua remodelación celular y, a la vez, dañar las cadenas de ADN<sup>6</sup>. Por otro lado, los efectos adversos de la hipoxia en el cáncer son bien conocidos<sup>7</sup>. Existen claras pruebas del papel de la hipoxia en los tumores sólidos, relacionándose con un peor pronóstico y una mayor resistencia al tratamiento en numerosos tipos de cáncer<sup>8,9</sup>. Los mecanismos por los que la hipoxia favorece el cáncer parecen estar relacionados con la sobreexpresión de moléculas de respuesta a condiciones hipóxicas, citoquinas y moléculas quimiotácticas que ayudan a reclutar células del sistema inmune y sus progenitoras<sup>9</sup>. De hecho, el tejido tumoral en sí está constituido por una red de capilares formando estructuras desorganizadas que dan lugar a cambios aleatorios en la oxigenación. Las células tumorales y del estroma aumentan la síntesis de proteínas angiogénicas en respuesta de la hipoxia tumoral. Sin embargo, debido al crecimiento exponencial y descontrolado, quedan zonas alejadas de los vasos y sometidas a hipoxia continua (Figura 1). Las zonas más cercanas a los vasos están sometidas

a hipoxia cíclica debido al flujo intermitente de sangre que se produce en los vasos tumorales aberrantes<sup>10</sup>.

Los estudios especializados en cáncer comenzaron a investigar el posible papel de la hipoxia intermitente cuando se describió que las células tumorales estaban sometidas a esta irrigación discontinua<sup>11</sup>. Así, Rofstad EK et al. describieron el efecto de la hipoxia cíclica en el melanoma humano A-07 en ratones in vivo. Su principal hallazgo fue que la hipoxia cíclica puede favorecer la evolución del cáncer, presentándose mayor vascularización y metástasis<sup>12</sup>. Martinive P et al. basándose en la resistencia del tumor encontraron que la pre-exposición de células endoteliales y tumorales a hipoxia intermitente alteraba los mecanismos apoptóticos y les confería mayor resistencia a tratamientos anti-tumorales como la radioterapia<sup>13</sup>. Los autores atribuyeron parte de esta resistencia a la expresión de factores de transcripción como HIF-1 $\alpha$ <sup>13</sup>. Por tanto, con tales antecedentes se sugirió que la hipoxia intermitente ocasionada por el SAHS podría favorecer de igual forma al crecimiento tumoral, activándose similares mecanismos no sólo en aquellas zonas poco irrigadas que están confinadas en el núcleo del tumor, sino también en zonas más irrigadas localizadas en la periferia y en las que los procesos de invasión y crecimiento tumoral tienen lugar preferente.



**Figura 1.** Preparación de hematoxilina-eosina de una sección de melanoma. En la imagen se puede apreciar la diferencia de tamaño y del área necrótica de dos tumores extraídos de animales sometidos a aire ambiente (A) e hipoxia intermitente (B). En las zonas donde la disponibilidad del oxígeno es escasa, se observan más claramente la viabilidad de las células que rodean los vasos sanguíneos (v) y necrosis en aquellas más alejadas.

## 2. Mayor crecimiento tumoral y metástasis en respuesta a hipoxia intermitente en un modelo de SAHS en ratón.

Con estos antecedentes en el campo de la investigación en cáncer, se estudió el efecto de la hipoxia intermitente con un patrón similar al que tiene lugar en el SAHS en ratones<sup>14</sup>. Los animales fueron sometidos a hipoxia intermitente (60 eventos por hora que consistían en la aplicación cíclica de 20 s de hipoxia al 5% FiO<sub>2</sub> seguida de 40 s al 21% FiO<sub>2</sub>) y se les inyectaron subcutáneamente células de melanoma de ratón. En un trabajo inicial<sup>14</sup>, se observó por primera vez que la aplicación de esta hipoxia intermitente durante 14 días era capaz de acelerar considerablemente la tasa de crecimiento del tumor presentando un fenotipo más agresivo y con extensas áreas necróticas. De hecho, la presencia de necrosis tumoral en los tumores sólidos es un indicativo de hipoxia intensa y se considera un factor de peor pronóstico<sup>15</sup>. En un segundo estudio, se evaluó la capacidad metastásica del melanoma ampliando el tiempo de evolución tumoral a 28 días consecutivos siguiendo el modelo del trabajo anterior<sup>16</sup>. El modelo utilizado replicó todas las etapas que suceden en la historia natural de la metástasis para que un tumor primario inyectado en el flanco de la extremidad inferior alcance un órgano distante. Entre estas etapas se incluyen: crecimiento y evolución del tumor; invasión a tejidos u órganos adyacentes, extravasación al torrente sanguíneo e implantación en un órgano distante. El uso del modelo de melanoma facilitó la localización de micro- y macro-metástasis en el pulmón gracias a la presencia de pigmentación de sus células. Tras 28 días del inicio del tratamiento con hipoxia intermitente se observó una mayor mortalidad y un incremento tanto en el número como en el área metastásica de melanoma en aquellos animales supervivientes respecto a los animales control. Posteriormente Eubank T et al. realizaron un estudio con un modelo animal similar pero en el que los ratones estuvieron pre-expuestos a hipoxia intermitente o aire ambiente antes de inyectar las células de melanoma. Los autores encontraron una mayor extravasación de células de melanoma en circulación y en muestras de pulmón<sup>17</sup>. Además, observaron nuevamente que la hipoxia intermitente, aunque incrementaba su vas-

cularización, presentaba mayores áreas necróticas. En un estudio posterior, se observó que la aplicación de hipoxia intermitente aumentaba los niveles de ADN circulante (ADNcir). Estos niveles de ADNcir se correlacionaron significativamente con el tamaño, peso e invasión de los tumores<sup>18</sup>. Por tanto, los resultados obtenidos a partir de los diferentes estudios experimentales sugieren una mayor agresividad y capacidad de metástasis en condiciones de hipoxia intermitente.

## 3. Pruebas clínicas

Con los primeros resultados obtenidos en modelos animales que sugerían un mayor crecimiento tumoral en presencia de hipoxia intermitente, empezaron a publicarse los primeros resultados en humanos procedentes de bases de datos ya existentes. Dos trabajos, uno de base poblacional y otro clínico que aparecieron casi de forma simultánea, describieron una mayor mortalidad<sup>19</sup> e incidencia<sup>20</sup> de cáncer en los pacientes con SAHS grave.

En un primer estudio epidemiológico realizado a partir de la cohorte de Wisconsin se analizó la posible asociación entre SAHS y mortalidad por cáncer<sup>19</sup>. A partir de esta cohorte compuesta por 1.522 individuos con un seguimiento de 22 años se describió una asociación entre la gravedad del SAHS medida por el índice de apneas-hipopneas (IAH) y la mortalidad por cáncer. Concretamente, la mortalidad se incrementaba a medida que aumentaba la gravedad del SAHS, siendo el riesgo de 1,1, 2,0 y 4,8 para SAHS leve, moderado y grave, respectivamente (valor de p para la tendencia = 0.0052). Curiosamente, dicha asociación fue más potente al considerar como criterio de intensidad del SAHS el porcentaje de tiempo durante el sueño con valores de saturación de oxígeno por debajo del 90% (CT90) en lugar del IAH. En este caso, la mortalidad era 7,6 veces mayor para los casos más graves. Además otro aspecto a destacar fue que la relación se potenciaba en los pacientes no obesos. Posteriormente se publicó el estudio basado en la cohorte de Busselton compuesta por 397 pacientes seguidos durante 20 años<sup>21</sup>. En este trabajo se describió una asociación entre SAHS moderado-grave (IAH $\geq$ 15) y una mayor mortalidad e incidencia de cáncer. Finalmente, dos estudios realizados a

partir de series taiwanesas<sup>22,23</sup> revelaron un mayor riesgo de cáncer de mama y del sistema nervioso en los pacientes con SAHS.

El primer estudio clínico que estudió la posible relación entre el SAHS y cáncer fue llevado a cabo por el Grupo Español de Sueño (GES)<sup>20</sup>. Este estudio de carácter retrospectivo se realizó en 4.910 pacientes reclutados en diferentes hospitales con un seguimiento medio de 4.5 años. Concretamente, en este trabajo se encontró una asociación significativa entre la incidencia de cáncer y la gravedad de SAHS. Sin embargo, cuando los resultados se ajustaron por diversas variables de confusión, sólo se observaron diferencias significativas con los valores de CT90, pero no con el IAH. Además, la asociación resultó más fuerte para aquellos pacientes más jóvenes, con una edad inferior a 65 años. En estos pacientes se encontró una asociación entre la incidencia de cáncer y la gravedad del SAHS medida ya no sólo por el CT90, sino también por el IAH. En un segundo análisis, se evaluó la asociación entre la gravedad del SAHS y la mortalidad por cáncer, con resultados similares a los previamente referidos para incidencia, siendo ésta asociación también más intensa en pacientes menores de 65 años<sup>20</sup>.

En un reciente trabajo español realizado sobre 82 pacientes diagnosticados de melanoma maligno se estudió la asociación entre la agresividad del cáncer y la gravedad del SAHS. Todos los pacientes fueron sometidos a un estudio de sueño mediante poligrafía respiratoria<sup>24</sup>. De los pacientes estudiados el 60,7% padecían SAHS (IAH  $\geq 5$ ) y en 14,3% de ellos el SAHS era grave (IAH  $\geq 30$ ). Además, se encontró que los marcadores de gravedad del SAHS, tanto el IAH como el índice de desaturación de oxígeno, mostraron una asociación independiente con la velocidad de crecimiento del melanoma.

El único estudio que ha mostrado una ausencia de asociación entre SAHS y cáncer procede de una serie canadiense de base clínica que analizó 10.149 pacientes con un seguimiento de 7.8 años. En esta serie no se encontró asociación entre la gravedad del SAHS medida por el IAH o el CT90 y una mayor incidencia o prevalencia de cáncer<sup>25</sup>, aunque en un sub-estudio los autores observaron que en aquellos tumores relacionados con el consumo de tabaco, sí existió asociación con el SAHS.

De los resultados obtenidos hasta la fecha parece que la asociación del SAHS con la mortalidad del cáncer es más clara que con la incidencia. Esto puede deberse a la dificultad del estudio de la incidencia y otros posibles factores que podrían participar, como la carga genética, obesidad y factores ambientales cancerígenos como el consumo de tabaco. Por otro lado, la mortalidad por cáncer a excepción del estudio llevado a cabo sobre pacientes previamente diagnosticados con melanoma, dependería no sólo de la mayor agresividad del cáncer sino también del posible incremento en la incidencia.

## 4. Mecanismos implicados

La coexistencia de otras comorbilidades como obesidad, o el posible papel de cada uno de los componentes del SAHS (fragmentación del sueño, hipoxia intermitente e hipercapnia) hacen indispensable el uso de la investigación básica y traslacional. El uso de modelos animales permite el estudio detallado de los mecanismos que participan en la fisiopatología del SAHS y el cáncer en ausencia de otros factores de confusión. Estos estudios que por primera vez mostraron un mayor crecimiento y metástasis en melanoma<sup>14,16,26</sup> han ido en aumento y profundizando sobre los posibles mecanismos implicados en la mayor agresividad del cáncer en el SAHS (Figura 2).

### 4.1. Alteraciones en el sistema inmune.

El estroma tumoral está formado por multitud de tipos celulares entre los que se encuentran células neoplásicas, endoteliales, fibroblastos y células del sistema inmune. De entre todas las células del sistema inmune, los macrófagos asociados al tumor (TAMs) son la población más abundante y heterogénea. Éstos se pueden presentar con diferentes fenotipos que varían desde M1 (activación clásica y pro-inflamatoria) a M2 (activación alternativa). Numerosos estudios han demostrado que el entorno tumoral es capaz de promover el fenotipo M2 que se caracteriza por favorecer el crecimiento tumoral. De hecho, los TAMs pueden favorecer la malignidad tumoral proporcionando factores de crecimiento, citoquinas y proteínas degradadoras de la matriz extracelular<sup>31</sup>. Para ello, los TAMs son "reeducados" desde un estado anti-

tumoral que se caracteriza por la secreción de moléculas pro-inflamatorias a un estado pro-tumoral en el que se promueve la síntesis de moléculas inmunosupresoras y angiogénicas que favorecen la formación de nuevos vasos. De hecho, la hipoxia generada por el crecimiento incontrolado de los tumores sólidos se ha sugerido como posible factor reclutador de macrófagos y determinante en la reeducación de los macrófagos del tipo M1 a M2<sup>27</sup>. En dos trabajos recientes se estudió el efecto de la hipoxia intermitente y de la fragmentación del sueño en un modelo de tumor sólido de pulmón<sup>28,29</sup>. En estos estudios se observó que los tumores de carcinoma pulmonar también crecían más rápido para ambas condiciones. Además este tipo de tumor sólido permitió evaluar la capacidad invasiva a los tejidos adyacentes lo que reveló una mayor invasión y presencia de macrófagos en las zonas invasivas. En dichas zonas y mediante microscopía intravital se observó como la fragmentación del sueño aumenta la expresión de moléculas degradadoras de la matriz extracelular que son determinantes para los procesos tumorales invasivos<sup>29</sup>. El posterior análisis en la expresión de marcadores de membrana de los TAMs mostró un cambio de fenotipo hacia su forma alternativa o M2 en aquellos tumores de animales expuestos a hipoxia intermitente o fragmentación del sueño. Estos cambios de fenotipo fueron confirmados in vitro, donde los TAMs aislados de animales sometidos a hipoxia intermitente incrementaban la capacidad pro-

liferativa e invasiva de células tumorales no expuestas a estímulo 0. De manera similar, Eubank T et al. observaron un incremento en la expresión de MMP7 y una reducción de MMP9 y MMP12 en melanoma<sup>17</sup>. Estos autores sugirieron que la capacidad metastásica observada con la hipoxia intermitente depende de un incremento en la actividad del HIF-1 $\alpha$  (que regula MMP-7) y una disminución de HIF-2 $\alpha$  (MMP-9 y MMP-12).

Hasta la fecha, el papel de los macrófagos en el crecimiento tumoral se ha observado en 3 tipos diferentes de tumor: dos tipos celulares de carcinoma de pulmón (LLC y TC1) y melanoma<sup>28,30</sup>. En el estudio con melanoma se cultivaron las células aisladas o en co-cultivo con macrófagos en condiciones de hipoxia intermitente in vitro<sup>28</sup>. En ambos casos se sometieron a hipoxia intermitente o a aire ambiente y a las 48 h se cuantificaron las dos poblaciones. Los resultados obtenidos mostraron que la hipoxia intermitente no era capaz de incrementar la proliferación de los melanocitos per se, sino que se requería de la presencia de los macrófagos. Respecto al cambio de fenotipo, los tres estudios mostraron un cambio de fenotipo hacia M2 en respuesta a la hipoxia intermitente o fragmentación del sueño en tumores desarrollados a partir de células LLC y TC1 in vivo<sup>28,30</sup>. De igual modo, en melanocitos cultivados con macrófagos in vitro, la hipoxia intermitente promovió un cambio de fenotipo hacia la activación alterna o M2<sup>28</sup>.

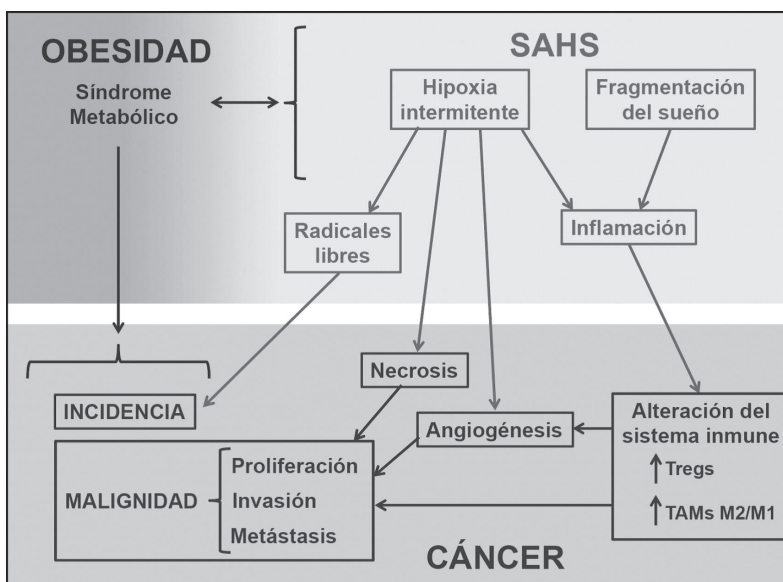


Figura 2. Mecanismos propuestos por los que la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño puede incrementar la malignidad tumoral. La obesidad y los mediadores típicos del síndrome metabólico podrían contribuir a los efectos del SAHS.

#### 4. 2. El tejido adiposo como depósito de macrófagos inflamatorios.

Los resultados obtenidos sobre la activación de los TAMs parecerían contradictorios a lo que hay descrito en la mayoría de tejidos sometidos a hipoxia intermitente. Por ejemplo, se sabe que la hipoxia es un estímulo pro-inflamatorio capaz de reclutar células inflamatorias en ciertos tejidos. Además, trabajos recientes han demostrado que los macrófagos reclutados en el tejido adiposo y en las paredes vasculares en respuesta a hipoxia intermitente presentan un fenotipo M1<sup>31,32</sup>. Para responder a esta pregunta y para conocer el origen del mayor reclutamiento de macrófagos en los tumores expuestos a hipoxia se realizó un segundo estudio en el que se evaluó la presencia de macrófagos y su fenotipo en la grasa ipsilateral y contralateral al tumor<sup>33</sup>. Este trabajo puso de manifiesto que la hipoxia intermitente es capaz de aumentar la presencia de macrófagos en la grasa que serviría como un mayor depósito de macrófagos proinflamatorios con alta capacidad migratoria hacia el tumor. Una vez el tumor está establecido, el ambiente tumoral es capaz de re-educar los macrófagos hacia M2 por lo que la respuesta de los macrófagos en ambas grasas (ipsilateral y contralateral) parece evidente.

Aunque la mayor agresividad y crecimiento tumoral en condiciones de hipoxia intermitente y/o fragmentación del sueño podrían deberse a una mayor proporción de TAMs en el tejido, los diferentes trabajos muestran similar proporción. Por lo tanto, el cambio de fenotipo parece ser determinante tal y como se demostró con los trabajos *in vitro* con células aisladas<sup>28</sup>. Sin embargo, considerando que la masa tumoral es aproximadamente el doble en hipoxia intermitente, se necesita mucho más reclutamiento de células del sistema inmune para mantener similar composición celular. Los macrófagos podrían provenir de tejidos adyacentes o de nueva producción a partir de la médula ósea. Recientemente se ha revelado que el número de macrófagos en la grasa que envuelve el tumor de animales expuestos a hipoxia intermitente era menor que en los animales sometidos a aire ambiente<sup>33</sup>. Este hecho, junto al elevado número de TAMs que expresaban marcadores de macrófagos residentes, sugiere que la grasa es un importante depósito de macrófagos para el tumor. Además,

el estudio también describió un mayor reclutamiento de macrófagos provenientes de la médula ósea en condiciones de hipoxia intermitente.

#### 4. 3. Vía de señalización inflamatoria TLR-4.

Los receptores tipo Toll (TLR) constituyen una familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato. Estos receptores son transmembrana y son responsables de una gran variedad de respuestas inflamatorias. En el estudio realizado por Hakim et al. sobre los efectos de la fragmentación del sueño en la agresividad tumoral, se observó un incremento en la expresión de (TLR)-4 en las TAMs de los ratones sometidos a fragmentación del sueño, sugiriendo que la ruta inflamatoria (TLR)-4 sería una posible responsable de la respuesta del tumor a la fragmentación del sueño<sup>29</sup>. De hecho, el uso de animales con ausencia del receptor (TLR)-4 (-/-) como en las dos vías de señalización del TLR4: MYD88 (-/-) y TRIF (-/-) resultó en una drástica reducción del tamaño tumoral.

#### 4. 4 Vía de la NADPH oxidasa 2 (Nox2).

En un estudio posterior se identificó que la mayor malignidad observada en animales podría deberse a una reducción en la expresión de la enzima NADPH oxidasa (Nox2)<sup>34</sup>. La utilización de animales gp91phox-/Y, carentes de la subunidad catalítica gp91 de Nox2, reveló que la carencia de dicha actividad se relacionaba con una mayor agresividad tumoral similar a la observada en animales wild-type (WT) expuestos a fragmentación del sueño. En un sub-estudio se observó que la menor expresión de Nox2 producía una reducción en la producción de ROS en las TAMs al igual que en los animales WT expuestos a fragmentación del sueño. La utilización de TAMs aisladas de los tumores de estos animales confirmó la mayor malignidad observada tanto en los animales gp91phox-/Y como en aquellos WT expuestos a fragmentación del sueño<sup>34</sup>.

#### 4. 5. Otros tipos de células con capacidad inmunosupresora.

El cambio de fenotipo de las TAMs se debe a una serie de estímulos externos como pueden ser factores de crecimiento, citoquinas y quemoquinas sintetizadas por célu-

las neoplásicas y otras células del sistema inmune como linfocitos y células progenitoras. En los trabajos previos además de los TAMs se realizó un sub-estudio sobre otras poblaciones leucocitarias<sup>28,33</sup>. Estos trabajos mostraron un aumento de células supresoras derivadas mieloides (MDSCs) y linfocitos T reguladores (Tregs) en animales sometidos a hipoxia intermitente. Estas células, que poseen una alta capacidad inmunosupresora, pueden condicionar el cambio de fenotipo a M2 en macrófagos<sup>35</sup>. El incremento de estas células no sólo se constató en el tejido tumoral sino también en la grasa peritumoral<sup>33</sup>. A la vista de los resultados obtenidos en estos trabajos los autores sugirieron que los efectos de la hipoxia intermitente observados en los tumores in vivo podrían estar regulados más por la respuesta inmunológica del huésped que por cambios producidos directamente en las células del tumor.

#### 4. 6 Obesidad y disfunción metabólica.

La obesidad y el SAHS están relacionados tanto por la mayor prevalencia de SAHS en individuos obesos como por el mayor riesgo de padecer síndrome metabólico a raíz del SAHS en adultos y en niños<sup>36,37</sup>. Además, la intensidad del SAHS se ha correlacionado con la inflamación crónica en el tejido adiposo<sup>38</sup> que podría estar asociada en parte al mayor reclutamiento de macrófagos<sup>39</sup> y a mayores depósitos grasos en la grasa visceral<sup>40,41</sup>, tal y como se comentó anteriormente. A partir de estudios llevados a cabo en animales se ha observado que la exposición a fragmentación del sueño provoca un incremento en el consumo calórico de los animales, provocando un aumento de su peso corporal y presentando niveles elevados de leptina circulatorios<sup>42</sup>. Respecto a la hipoxia intermitente se conoce que puede promover inflamación en el tejido adiposo con un mayor infiltrado de macrófagos<sup>43,44</sup> y se ha relacionado con mayores niveles de leptina y lipólisis en el tejido adiposo<sup>45</sup>.

Existen pruebas de que la obesidad está relacionada con la incidencia y mortalidad de cáncer<sup>46,47</sup>. Se ha sugerido que la inflamación crónica y algunos mediadores derivados del síndrome metabólico están involucrados<sup>47,48</sup>. Este hecho junto explicaría en parte la dificultad de encontrar una asociación clara entre el SAHS y cáncer.

Para clarificar el posible papel del SAHS en pacientes obesos se realizó un estudio en ratones delgados y obesos sometidos a hipoxia intermitente y aire ambiente<sup>26</sup>. A estos animales se les inyectaron células de melanoma por vía subcutánea como se realizó en estudios anteriores<sup>14,16</sup>. En dicho estudio se confirmó el mayor crecimiento de los tumores en respuesta a hipoxia intermitente en animales no obesos. De igual modo también se reprodujo el crecimiento acelerado debido a la obesidad<sup>49</sup>. Sin embargo, la obesidad y la hipoxia intermitente no tuvieron efectos sinérgicos, lo que se traduciría en que el crecimiento tumoral en aquellos pacientes obesos estaría menos afectado por el SAHS, tal y como se desprende de la mayor relación observada en pacientes no obesos en la cohorte de Wisconsin (19). En este trabajo también se observó una marcada correlación de los niveles plasmáticos del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con el tamaño tumoral indicando que este factor de crecimiento podría jugar un papel importante en el desarrollo de nuevos vasos en ambas condiciones. Curiosamente, el VEGF se encuentra sobre-expresado en pacientes con SAHS<sup>50</sup> lo que podría constituir una fuente externa de VEGF al tumor.

## Conclusiones

La investigación de la relación entre el SAHS y el cáncer es muy reciente y los primeros estudios clínicos sugieren una posible asociación entre el SAHS con la incidencia y mortalidad del cáncer. Esta asociación debe confirmarse con futuros trabajos más específicos en diferentes tipos de cáncer. A raíz de los resultados en humanos, parece que la hipoxemia, la obesidad y la edad son factores importantes en el efecto del SAHS sobre la malignidad tumoral. Por otro lado, los datos disponibles a partir de modelos animales sugieren que la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño favorecen la velocidad de crecimiento tumoral y la metástasis, en los que el sistema inmune juega un papel importante. Estudios futuros en modelos animales deben poder aportar mayor información sobre los mecanismos asociados a la interacción entre el SAHS y las distintas patologías neoplásicas.

## AGRADECIMIENTOS:

Beca SEPAR 086/2014 y Programa Beatriu de Pinós de la Generalitat de Catalunya (2010 BP-A2 00023).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136-143.
2. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009;32(4):447-470.
3. Almendros I, Farre R, Planas AM, et al. Tissue oxygenation in brain, muscle, and fat in a rat model of sleep apnea: differential effect of obstructive apneas and intermittent hypoxia. *Sleep* 2011;34(8):1127-1133.
4. Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. *Am J Physiol*
5. Vijayan VK. Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2012;6(5):557-566.
6. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000;21(3):361-370.
7. Coleman ML, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing and hypoxia-induced responses. *Essays Biochem* 2007;43:1-15.
8. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Clin* 2012;33(4):207-214.
9. Lewis C, Murdoch C. Macrophage responses to hypoxia: implications for tumor progression and anti-cancer therapies. *Am J Pathol* 2005;167(3):627-635.
10. Kimura H, Braun RD, Ong ET, et al. Fluctuations in red cell flux in tumor microvessels can lead to transient hypoxia and reoxygenation in tumor parenchyma. *Cancer Res* 1996;56(23):5522-5528.
11. Toffoli S, Michiels C. Intermittent hypoxia is a key regulator of cancer cell and endothelial cell interplay in tumours. *FEBS J* 2008;275(12):2991-3002.
12. Rofstad EK, Gaustad JV, Egeland TA, Mathiesen B, Galapathi K. Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination. *Int J Cancer* 2010;127(7):1535-1546.
13. Martinive P, Defresne F, Bouzin C, et al. Preconditioning of the tumor vasculature and tumor cells by intermittent hypoxia: implications for anticancer therapies. *Cancer Res* 2006;66(24):11736-11744.
14. Almendros I, Montserrat JM, Ramirez J, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012;39(1):215-217.
15. Bachmann IM, Ladstein RG, Straume O, Naumov GN, Akslen LA. Tumor necrosis is associated with increased alphavbeta3 integrin expression and poor prognosis in nodular cutaneous melanomas. *BMC Cancer* 2008;8:362.
16. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, et al. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;186(3):303-307.
17. Eubank T, Sherwani S, Peters S, Gross A, Evans R, Magalang UJ. Intermittent hypoxia augments melanoma tumor metastases in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A2302.
18. Cortese R, Almendros I, Wang Y, Gozal D. Tumor circulating DNA profiling in xenografted mice exposed to intermittent hypoxia. *Oncotarget* 2015;6(1):556-569.
19. 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(2):190-194.
20. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez 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(1):99-105.
21. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the busselton health study cohort. *J Clin Sleep Med* 2014;10(4):355-362.
22. Chang WP, Liu ME, Chang WC, et al. Sleep apnea and the subsequent risk of breast cancer in women: a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med* 2014;15(9):1016-1020.
23. Chen JC, Hwang JH. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: a nationwide cohort study. *Sleep Med* 2014;15(7):749-754.
24. Martinez-Garcia MA, Martorell-Calatayud A, Nagore E, et al. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J* 2014;43(6):1661-1668.
25. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ* 2014;186(13):985-992.
26. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, et al. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. *Sleep Med* 2012;13(10):1254-1260.
27. Tripathi C, Tewari BN, Kanchan RK, et al. Macrophages are recruited to hypoxic tumor areas and acquire a pro-angiogenic M2-polarized phenotype via hypoxic cancer cell derived cytokines Oncostatin M and Eotaxin. *Oncotarget* 2014;5(14):5350-5368.
28. Almendros I, Wang Y, Becker L, et al. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor



malignancy in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(5):593-601.

29. Hakim F, Wang Y, Zhang SX, et al. Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. *Cancer Res* 2014;74(5):1329-1337.
30. Zhang J, Cao J, Ma S, et al. Tumor hypoxia enhances Non-Small Cell Lung Cancer metastasis by selectively promoting macrophage M2 polarization through the activation of ERK signaling. *Oncotarget* 2014;5(20):9664-9677.
31. Gileles-Hillel A, Almendros I, Khalyfa A, Zhang SX, Wang Y, Gozal D. Early intermittent hypoxia induces proatherogenic changes in aortic wall macrophages in a murine model of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(8):958-961.
32. Carreras A, Zhang SX, Almendros I, et al. Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced macrophage migration to visceral white adipose tissue and insulin resistance in male mice. *Endocrinology* 2015;156(2):437-443.
33. Almendros I, Gileles-Hillel A, Khalyfa A, et al. Adipose tissue macrophage polarization by intermittent hypoxia in a mouse model of OSA: Effect of tumor microenvironment. *Cancer Lett* 2015.
34. Zheng J, Almendros I, Wang Y, et al. Reduced NADPH oxidase type 2 activity mediates sleep fragmentation-induced effects on TC1 tumors in mice. *Oncoimmunology*. 4[2], e976057. 3-6-2015.
35. Taams LS, van Amelsfort JM, Tiemessen MM, et al. Modulation of monocyte/macrophage function by human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Hum Immunol* 2005;66(3):222-230.
36. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev* 2013;22(129):353-364.
37. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(10):1142-1149.
38. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1151-1158.
39. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796-1808.
40. Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003;11(4):525-531.
41. Ramos EJ, Xu Y, Romanova I, et al. Is obesity an inflammatory disease? *Surgery* 2003;134(2):329-335.
42. Wang Y, Carreras A, Lee S, et al. Chronic sleep fragmentation promotes obesity in young adult mice. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(3):758-762.
43. van den Borst B, Schols AM, de TC, et al. Characterization of the inflammatory and metabolic profile of adipose tissue in a mouse model of chronic hypoxia. *J Appl Physiol* (1985 ) 2013;114(11):1619-1628.
44. Poulain L, Thomas A, Rieusset J, et al. Visceral white fat remodelling contributes to intermittent hypoxia-induced atherogenesis. *Eur Respir J* 2014;43(2):513-522.
45. Reinke C, Bevans-Fonti S, Drager LF, Shin MK, Polotsky VY. Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes. *J Appl Physiol* (1985 ) 2011;111(3):881-890.
46. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569-578.
47. Brandon EL, Gu JW, Cantwell L, He Z, Wallace G, Hall JE. Obesity promotes melanoma tumor growth: role of leptin. *Cancer Biol Ther* 2009;8(19):1871-1879.
48. Chang Q, Daly L, Bromberg J. The IL-6 feed-forward loop: a driver of tumorigenesis. *Semin Immunol* 2014;26(1):48-53.
49. Kanasaki K, Koya D. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:197636.
50. Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002;25(1):59-65.



# Tuberculosis pulmonar. Hoy y Mañana

JOSÉ A. CAMINERO LUNA

Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrin". Las Palmas de G.C.  
Coordinador de la Unidad de Tuberculosis Multi-Drogo-Resistente (MDR-TB) de  
La Union Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.

[jcamlun@gobiernodecanaris.org](mailto:jcamlun@gobiernodecanaris.org)

## RESUMEN

La Tuberculosis (Tb) sigue siendo la enfermedad infecciosa humana más importante. Sin embargo, se aspira a reducir un 95% la mortalidad y un 90% la incidencia para el 2035.

El diagnóstico sigue basándose en la clínica, radiografía y microbiología. Pero las limitantes de especificidad (clínica y radiología) y sensibilidad (microbiología) de este abordaje hacen que el futuro más inmediato pase por realizar técnicas moleculares a los pacientes con sospecha de Tb, sobre todo el denominado GeneXpert. Este GeneXpert es mucho más sensible que la baciloscopia y a la vez detecta resistencia a la rifampicina en un plazo de 2 horas. Otras técnicas moleculares para detectar resistencia a los otros fármacos anti-Tb también van a jugar un papel fundamental en un futuro cercano.

Por su parte, el tratamiento actual de la Tb sigue siendo el mismo de 6 meses con 2 HRZE / 4 HR. Los intentos por acortar este tratamiento están fracasando en la actualidad. Pero en los últimos años se han descrito algunos nuevos fármacos con acción frente a M. tuberculosis que pueden jugar un buen papel en el futuro del tratamiento de la Tb y que ya están apoyando en el tratamiento de las Tb con multi-resistencias.

Palabras Clave: tuberculosis pulmonar, futuro, epidemiología, diagnóstico, tratamiento.

## Introducción

La tuberculosis (Tb) es, casi con toda seguridad, la enfermedad que mayor daño ha causado a la especie humana a lo largo de su historia, daño que se podría contabilizar en número de enfermos y muertos<sup>1,2</sup>.

Las pésimas cifras actuales de infectados, enfermos y fallecidos por esta vieja endemia obligan a una profunda reflexión sobre qué está fallando en el control de una en-

fermedad curable desde hace más de 50 años y prevenible desde hace ya varias décadas<sup>3,4</sup>. Sin embargo, cuando se analizan donde están estos enfermos y muertos se sigue observando que la viejísima relación entre Tb y pobreza sigue totalmente vigente.

Afortunadamente una mala noticia ocurrida en los últimos 15 años, la epidemia de la Tb con resistencia a fármacos, ha vuelto a concienciar a los países más ricos para invertir más en esta enfermedad en los últimos 10 años. Y

esta inversión ha empezado a dar sus frutos, con nuevos métodos diagnósticos descubiertos y con posibilidad de su aplicación incluso en los países más pobres. Además, los nuevos fármacos están consiguiendo cambiar el infausto pronóstico de los pacientes con Tb multi-resistencia (Tb-MR, así llamada la Tb con resistencia, al menos, a isoniazida y rifampicina)<sup>5,6</sup>.

En este artículo se expone la situación actual de la TB y los avances diagnósticos y terapéuticos que están llegando, así como su posible aplicabilidad general en un futuro cercano.

## Situación actual de la Tb en el mundo. Proyecciones futuras.

Aún en la actualidad se sigue aceptando que una tercera parte de la población mundial, alrededor de 2300 millones de personas, están infectadas por *M. tuberculosis*. Además, el último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sigue siendo bastante desalentador, pues estima que en el año 2013 se produjeron en el mundo 9

millones de casos nuevos de TB, falleciendo 1,5 millones. Y aún más preocupante es que se estimó que en el año 2014 había en el mundo alrededor de 480.000 casos de Tb-MR, formas de muy difícil curación en las zonas más pobres del planeta, que son las que soportan la mayor carga de enfermedad<sup>4</sup>. Es por ello que en Mayo de 2014, la OMS lanzó la denominada Estrategia y Objetivos Globales de Tuberculosis Post-2015<sup>8</sup>. La visión y el objetivo para el 2050 es el de un mundo libre de Tb, con Cero muertes, Cero enfermedad y Cero sufrimiento debido a Tb. Y se han marcado los siguientes objetivos para el año 2035: 1.) 95% reducción de las muertes por Tb (comparada con 2015); y 2.) 90% reducción de la tasa de incidencia de Tb (menos de 10 casos por 100.000 habitantes), comparada con 2015<sup>8</sup>.

## Etiología y patogenia

La llegada de *M. tuberculosis* al alvéolo pulmonar provoca una reacción de fagocitosis por parte de los macrófagos alveolares. En el caso de que estos bacilos tengan una virulencia atenuada, cabe la posibilidad de que sean destruidos por los macrófagos y la infección controlada. Pero si su virulencia es considerable, no sólo pueden pervivir dentro del macrófago sino que pueden multiplicarse en su interior y terminar por destruirlo, produciendo un Tb primaria<sup>2,3</sup>.

La susceptibilidad para enfermar de una persona, una vez que ha sido infectada por *M. tuberculosis*, depende de una serie de factores de riesgo, que se exponen en la tabla 1. Conviene destacar como la infección por el VIH puede aumentar el riesgo de Tb en unas 50-100 veces<sup>2,3</sup>.

Una característica importante de esta enfermedad consiste en que los infectados pueden desarrollar la enfermedad muchos años después por reactivación de bacilos quiescentes. El 10% de los infectados inmunocompetentes desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida, un 5% por progresión de la enfermedad inicial (Tb primaria) y otro 5%, a lo largo de su vida, por reactivación de los bacilos latentes que lleva alojados en el interior (Tb post-primaria). En el paciente con SIDA este porcentaje

SIDA	1.000
Infección por el VIH	50-100
Cortocircuito yeyuno-ileal	27-63
Neoplasias sólidas	1-36
Silicosis	8-34
Neoplasias Cabeza-Cuello	16
Hemodiálisis	10-15
Neoplasias Hematológicas	4-15
Lesiones Fibróticas	2-14
Fármacos Inmunosupresores	2-12
Hemofilia	9
Gastrectomía	5
Bajo peso corporal	2-4
Diabetes Mellitus	2-4
Fumadores importantes	2-4
Población Normal	1

Tabla 1. Grupos poblacionales de riesgo de padecer Tb en infectados por *Mycobacterium tuberculosis*. Riesgo relativo de poder padecer la enfermedad con respecto a los sujetos normales.

se eleva notablemente, dependiendo de la sobrevida de los pacientes, de su acceso a los fármacos anti-retrovirales y de su estado de inmunodeficiencia<sup>2,3</sup>.

## Diagnóstico de la Tuberculosis. Presente y Futuro

### 1. Diagnóstico de la Infección Tuberculosa

Hasta hace escasamente 10-15 años tan sólo se disponía de una herramienta para poder realizar el diagnóstico de la infección por Tb, la denominada prueba de la tuberculina (PT), también llamada PPD (derivado proteínico purificado, por su siglas en inglés), o intradermoreacción de Mantoux. Sin embargo, por los inconvenientes que tiene la PT (falsos positivos, falsos negativos, necesidad de visita de re-lectura, etc) y por su desabastecimiento en extensas zonas del mundo, desde hace 10-15 años se ha empezado a trabajar con otras técnicas basadas en la liberación de INF  $\gamma$  (Interferon  $\gamma$  release assays, o IGRA, según la nomenclatura anglosajona), frente a la exposición a antígenos específicos del *M. tuberculosis*<sup>2,9</sup>.

En cualquier caso, el diagnóstico de la infección tuberculosa por cualquiera de las técnicas debe limitarse a los niños e inmunodeficientes con sospecha de enfermedad Tb, así como a los pacientes con inmunodepresión importante, a convivientes íntimos con enfermos de Tb y al personal sanitario para intentar detectar a los conversores recientes. Realizar la PT o los IGRAs con fines diagnósticos, en adultos que presentan síntomas respiratorios carece de fundamento<sup>2,3</sup>.

Las pruebas de liberación de Interferon-gamma (IGRAs) se basan en el empleo de antígenos específicos frente a *M. tuberculosis*, secretados por los linfocitos T, el ESAT 6 (Early Secreted Antigenic Target, con una proteína de 6 kDa), el CFP 10 (Culture Filtrate Protein, de 10 kDa), el Tb 7.7, y la medición del interferón-gamma liberado por los linfocitos sensibilizados de los sujetos infectados<sup>9</sup>. En la actualidad se están empleando fundamentalmente dos de ellas.

La primera y más usada mide, por medio de una prueba de ELISA, la cantidad de interferón-gamma que se

libera en la sangre del sujeto estudiado al ser expuesta a estos antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Si el suero pertenece a un paciente previamente infectado por *M. tuberculosis*, los linfocitos T de memoria de este paciente van a responder a esta estimulación antigénica y van a liberar interferón-gamma, que puede medirse por esta técnica de ELISA. Si el paciente no ha sido previamente infectado, su suero no va a reaccionar y no va a liberar interferón-gamma, dando una prueba negativa. La única prueba comercializada se denomina Quantiferon Tb Gold, que utiliza los antígenos Esat 6, CFP10 y TB 7.7. Permite diferenciar los individuos infectados por *M. tuberculosis* de los sensibilizados por la vacuna BCG o por la mayoría de las micobacterias ambientales, ya que estos antígenos sólo están presentes en *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum*, pero no en *M. bovis* BCG (utilizado en la vacuna BCG), ni en el resto de las *M. ambientales*, incluyendo el *M. avium-intracelulare*. Por lo tanto, aquí está una de sus grandes ventajas, que no va a dar positiva en los vacunados, por lo que va a ser de gran valor en las personas vacunadas con BCG. Si el resultado es superior a 0,35 se considera positivo, y si es inferior negativo.

La segunda técnica, mucho menos usada y aún no comercializada, utiliza un ELISPOT (variante de ELISA) para detectar, en este caso, la células monocíticas que responden a esta estimulación antigénica<sup>10</sup>. Esta última técnica, aunque parece ser un poco más sensible, es más compleja y menos reproducible, por lo que se está utilizando mucho menos<sup>11</sup>.

Sin embargo, no está claro que estos IGRAs superen en sus resultados a la prueba de la tuberculina. Incluso hay un 10-20% de discrepancia entre los resultados de estos IGRAs y la prueba de la tuberculina<sup>12</sup>. Por lo tanto, en pacientes en los que interese mucho descartar la infección tuberculosa, se debe realizar primero uno de ellos y si este da negativo recurrir al segundo. Cualquiera de estas dos pruebas que de positiva debe llevar a aceptar el diagnóstico de infección tuberculosa. Por lo tanto, las grandes ventajas de estos IGRAs van ligadas a la realización de la técnica, que es más fácil para el paciente, más reproducible y no necesita de interpretación.

## 2. Diagnóstico de la Enfermedad TB

La base del diagnóstico de la Tb sigue recayendo en la sospecha clínica, la radiología y las pruebas microbiológicas.

### - Manifestaciones clínicas

Uno de los principales problemas de la Tb es la poca especificidad de sus síntomas y signos, similares a los de muchas enfermedades del aparato respiratorio, incluso a los de algunas enfermedades banales. El comienzo es insidioso en la mayoría de los casos<sup>2</sup>.

Los síntomas pueden ser locales o generales. Por su mayor probabilidad de padecer la enfermedad, se debe incrementar la sospecha diagnóstica en todos los enfermos pertenecientes a los grupos con factores de riesgo (tabla 1). En cualquier caso, al menos en todas aquellas personas que refieran tos y/o expectoración de más de 10-15 días de duración se debería descartar Tb pulmonar<sup>2,3</sup>. Estos síntomas deben ser la base de la detección de la Tb.



**Figura 1.** Radiografía de Tórax de un paciente de 52 años de edad, que muestra lesiones típicas de Tuberculosis Post-Primaria. Infiltrados, con Necrosis y Cavitación, en ambos Lóbulos Superiores, con retracción de estructuras hacia dicha zona. Siembra Broncogénica en el resto de Lóbulos de ambos Pulmones.

### - Radiografía de Tórax.

Todo enfermo que, sin una causa evidente, presente tos y expectoración durante más de 10-15 días debe hacerse una radiografía de tórax. Esto es un axioma, independientemente de que exista o no la sospecha de Tb<sup>2,3</sup>. En la Tb pulmonar la principal sospecha diagnóstica es una radiografía sugestiva con infiltrados y/o cavitaciones de predominio en lóbulos superiores y segmento apical de lóbulos inferiores (figura 1). Sin embargo, cualquier lóbulo o segmento pulmonar puede estar afecto (figura 2). Tan sólo en algunas formas de Tb primaria y frecuentemente en infectados por el VIH con inmunodepresión grave, se puede observar una radiografía normal<sup>2,3</sup>. Sin embargo, a pesar de ser una técnica muy sensible, la radiografía no es tan específica y no hay ningún signo radiológico patognomónico de Tb. Así que, aunque existan lesiones radiológicas altamente sugestivas de Tb, no se debe admitir el diagnóstico de esta enfermedad sólo por el hallazgo radiológico, aunque este puede ayudar mucho<sup>2,3</sup>. Por lo tanto, por su elevada sensibilidad, la radiología de tórax sigue siendo una técnica muy buena para descartar TB, por lo que es muy útil en el despistaje de casos.



**Figura 2.** Radiografía de Tórax de una paciente de 24 años de edad, que muestra un Infiltrado Cavitado en Lóbulo Inferior Derecho.

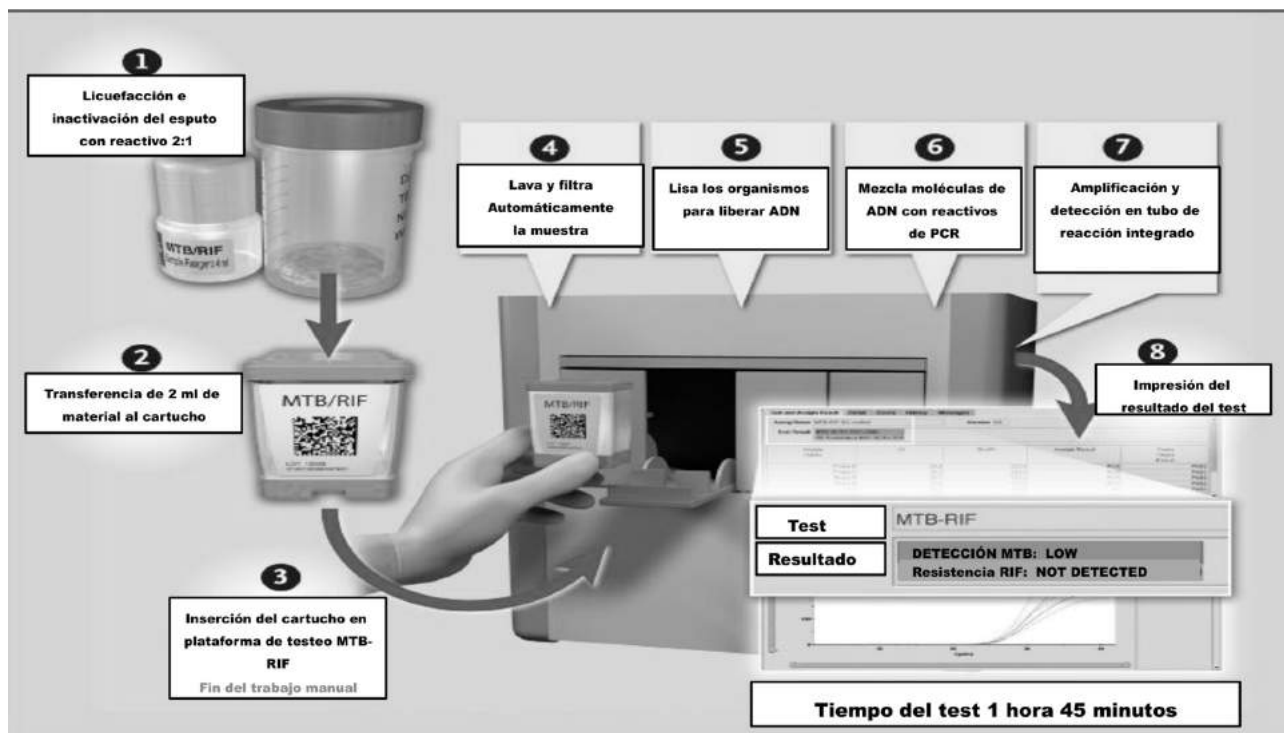


Figura 3. Diferentes pasos en la realización de la Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real GeneXpert

### - Diagnóstico Microbiológico

El único diagnóstico de certeza de TB es el aislamiento de *M. tuberculosis*, bien por cultivo o por una técnica molecular, en una muestra clínica del enfermo. Por ello, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para poder obtener muestras válidas para analizarlas por baciloscopia, cultivo y técnicas moleculares. Estas técnicas son altamente específicas, pero están limitadas por su baja a moderada sensibilidad en las formas iniciales de la enfermedad.

El diagnóstico microbiológico de la Tb tiene cuatro etapas sucesivas:

1) Baciloscopia. Sigue siendo la prueba inicial a realizar en un paciente en que se sospecha Tb. Sin embargo, es una prueba tediosa y de sensibilidad moderada, por lo que en un paciente con baciloscopia negativa no se excluye la Tb. La sensibilidad de la baciloscopia varía ampliamente con las diferentes formas clínicas y radiológicas de la enfermedad. Así, en Tb con lesiones cavitadas puede oscilar del 70-90%, pasando al 50-70% en enfermos que sólo presentan infiltrados en la radiografía de tórax. En enfer-

mos con nódulos pulmonares o en las distintas formas de TB extrapulmonar la sensibilidad es siempre inferior al 50%, destacando la baja rentabilidad (inferior al 10%) obtenida en las serositis tuberculosas. Por su parte, la especificidad oscila entre el 96-99%<sup>2,3</sup>. Es por ello que en los últimos años se han investigado pruebas que sin perder las grandes ventajas de la baciloscopia, le superen en sensibilidad. Y esta prueba ya está disponible desde hace 4-5 años, se llama GeneXpert y será comentada a continuación.

2) Detección de *M. tuberculosis* en la muestra clínica por medio de alguna prueba molecular. Es de especial relevancia el aporte logrado en el último lustro por la prueba denominada GeneXpert. Es una técnica sencilla y reproducible (Figura 3) consistente en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, que en aproximadamente 2 horas puede dar positiva hasta en el 70% de los casos de Tb con baciloscopia negativa, pero con cultivo positivo<sup>13,15</sup>. Lo consigue al detectar la presencia de ADN de *M. tuberculosis* en la muestra y también identifica los cambios en el ADN que pueden producir la resistencia a

la Rifampicina. Por lo tanto, en menos de 2 horas aporta un diagnóstico de certeza de Tb (identifica mediante la sonda de ADN) e informa de resistencia a la rifampicina, el fármaco más esencial en el tratamiento de la TB. La sensibilidad global es cercana al 90%, siendo del 98% en pacientes con baciloscopia positiva, y del 69% para los enfermos con baciloscopia negativa. Por lo tanto, es mucho más sensible que la baciloscopia, lo que le hace de elección en aquellos pacientes que tienen Tb más paucibacilar, como los infectados por VIH. La especificidad global es del 99%. Esto, por supuesto, comparada con el patrón oro del cultivo. Por su parte, la sensibilidad global para la detección de resistencia a la rifampicina es del 95%, con una especificidad del 98%. También confirma el diagnóstico de Tb al utilizar sondas específicas de *M. tuberculosis*<sup>5,14</sup>.

La técnica de GeneXpert ha sido una auténtica revolución. Está automatizada y ni siquiera necesita de la infraestructura de un laboratorio para su realización<sup>14,15</sup>. También se ha mostrado bastante eficaz en el diagnóstico de la Tb en niños<sup>14,16,17</sup> y en formas extrapulmonares<sup>14,18</sup>.

En un futuro muy cercano, a 2-3 años vista, el GeneXpert acabará reemplazando a la centenaria baciloscopia como prueba diagnóstica inicial en todos los sospechosos de padecer Tb. Y este debe ser el sueño para los próximos años.

3) Aislamiento de *M. tuberculosis* u otras micobacterias patógenas en cultivo puro con identificación de la cepa. Sigue siendo el patrón oro del diagnóstico de la Tb, no sólo porque es la técnica bacteriológica más sensible de las existentes, sino porque sobre este cultivo se pueden realizar técnicas de identificación de *M. tuberculosis* que confirmen al 100% la enfermedad. El gran inconveniente es la tardanza en dar resultados (2-8 semanas), derivado de la lenta capacidad de crecimiento del bacilo. Y este es un tiempo inaceptable para la decisión de tratar<sup>2,3</sup>.

Todos los cultivos que evidencien crecimiento de micobacterias deben identificarse. Esta identificación se puede hacer por técnicas bioquímicas, que son tediosas y demoran varias semanas, o por pruebas moleculares, que por su rapidez y sencillez son las que se han implantado en los últimos años.

<b>Actividad</b>	<b>Prevención de Resistencias</b>	<b>Actividad Bactericida</b>	<b>Actividad Esterilizante</b>	<b>Toxicidad</b>	
<b>Alta</b>	<i>Rifampicina</i> <i>Isoniazida</i> <i>Ethambutol</i>	<i>Isoniazida</i> <i>Rifampicina</i> <i>Lfx / Mfx</i>	<i>Rifampicina</i> <i>Pirazinamida</i> <i>Mfx / Lfx</i>	<i>Etambutol</i> <i>Rifampicina</i> <i>Isoniazida</i> <i>Fluoroquinol.</i>	<b>Baja</b>
<b>Moderada</b>	<i>Inyectables</i> <i>Fluoroquinol.</i> <i>Ethionamida</i> <i>Cicloserina</i> <i>PAS</i> <i>Linezolid?</i>	<i>Inyectables</i> <i>Linezolid</i> <i>Bedaquilina?</i> <i>Delamanid?</i>	<i>Linezolid</i> <i>Clofazimina</i> <i>Bedaquilina?</i> <i>Delamanid?</i>	<i>Inyectables</i> <i>Pirazinamida</i>	<b>Moderada</b>
<b>Baja</b>	<i>Pirazinamida</i>	<i>Ethionamida</i> <i>Pirazinamida</i>		<i>Resto</i>	<b>Alta</b>

Figura 4. Actividad y Toxicidad de los fármacos con actividad frente a *M. Tuberculosis*.



4) Si es posible, en todos los casos se debe realizar estudio de sensibilidad "in vitro" a los fármacos antituberculosos (antibiograma), o bien la detección de posible resistencia por técnicas moleculares. Lo ideal sería realizar estos estudios de sensibilidad a rifampicina e isoniazida en todos los enfermos diagnosticados de Tb y donde haya una muestra disponible. Si el resultado muestra resistencia a la rifampicina (el fármaco que más condiciona el pronóstico de la TB), se debería realizar también a la fluoroquinolona y al inyectable de segunda línea que se vaya a utilizar en el tratamiento de rescate (levofloxacina/moxifloxacina y amikacina/capreomicina en el caso de España). La fiabilidad clínica del test de sensibilidad convencional a estos fármacos es muy buena y, por lo tanto, pueden orientar mucho en la pauta de tratamiento a recomendar. Por el contrario, no se aconseja analizar el resto de medicamentos porque el resultado del test de sensibilidad tiene escasa correlación clínica<sup>5,19</sup>.

Estas pruebas de susceptibilidad pueden ser fenotípicas o genotípicas. Las primeras tienen el inconveniente de necesitar que el *M. tuberculosis* crezca en los medios de cultivo utilizados, por lo que demoran un mínimo de 2-3 semanas, aunque lo usual es que demoren 2-3 meses. Sin embargo, las pruebas moleculares pueden aportar un resultado en 24-48 horas, al detectar por técnicas de amplificación genética las mutaciones genéticas del bacilo que producen la resistencia a los fármacos anti-TB. De entre estas técnicas es necesario resaltar nuevamente el GeneXpert, que puede detectar la resistencia a la rifampicina en un plazo de 2 horas, y el GenoType o ensayo de prueba en línea (LPA, por sus siglas en inglés Line Probe Assay), que puede detectar resistencia a isoniazida y rifampicina en un plazo de 48 horas<sup>20,21</sup>. Y es que ambas técnicas pueden realizarse en muestra directa, sin necesitar esperar al crecimiento en el cultivo. También parecen muy prometedores los resultados de este LPA para detectar resistencia a las fluoroquinolonas y a los antibióticos inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina, capreomicina) (22). Este LPA también tiene la capacidad de confirmar *M. tuberculosis* y de detectar más de otras 30 micobacterias diferentes de *M. tuberculosis*.

## Tratamiento de la Tuberculosis. Presente y Futuro

### Tratamiento actual de la Tuberculosis. Posibilidades futuras

Las bases que deben regir todo tratamiento de la Tb, tanto si ésta es sensible o resistente a los medicamentos, son dos: asociar fármacos para evitar la selección de resistencias y dar un tratamiento prolongado que no sólo asegure la curación sino que evite, además, las posibles recaídas de la enfermedad<sup>5,23,24</sup>. De esta forma, para asegurar al máximo la posibilidad de curación sin recaídas de una Tb, todo tratamiento debería asociar al menos 4 fármacos no utilizados previamente. Al menos dos de ellos deberían ser fármacos "esenciales", uno con buena actividad bactericida y otro con buena capacidad esterilizante. Como son los fármacos que van a curar al paciente, idealmente deberían mantenerse todo el tiempo del tratamiento. Los otros dos fármacos son lo que denominamos "acompañantes", y que no están en el régimen de tratamiento para destruir bacilos de una manera específica, sino para proteger a los fármacos "esenciales". Teóricamente, estos fármacos "acompañantes" se podrían suspender cuando se haya conseguido la conversión bacteriológica, que indica la existencia de una población bacilar muy reducida<sup>5,24</sup>.

Se denomina actividad bactericida a la capacidad de los fármacos de matar a los bacilos que están en las cavernas, con buenas condiciones metabólicas y que se están replicando rápidamente. Estos bacilos son lo que producen los síntomas, pueden matar al paciente y son los responsables de la transmisión. Por su parte, la actividad esterilizante es la capacidad de los fármacos de matar a los bacilos que están en estado latente o semi-latente, que prácticamente no producen clínica, pero son los responsables de las recaídas<sup>5,24</sup>. Es muy importante destacar que si un fármaco "esencial" no se puede usar por resistencia o toxicidad, debe ser re-emplazado por otro con una acción similar (bactericida o esterilizante)<sup>5,24</sup>. Los fármacos con buena actividad esterilizante son aquellos que tienen mayor capacidad de reducir la duración del tratamiento, por esa capacidad que tienen de matar a los bacilos en fase latente o semi-latente<sup>5,24</sup>.

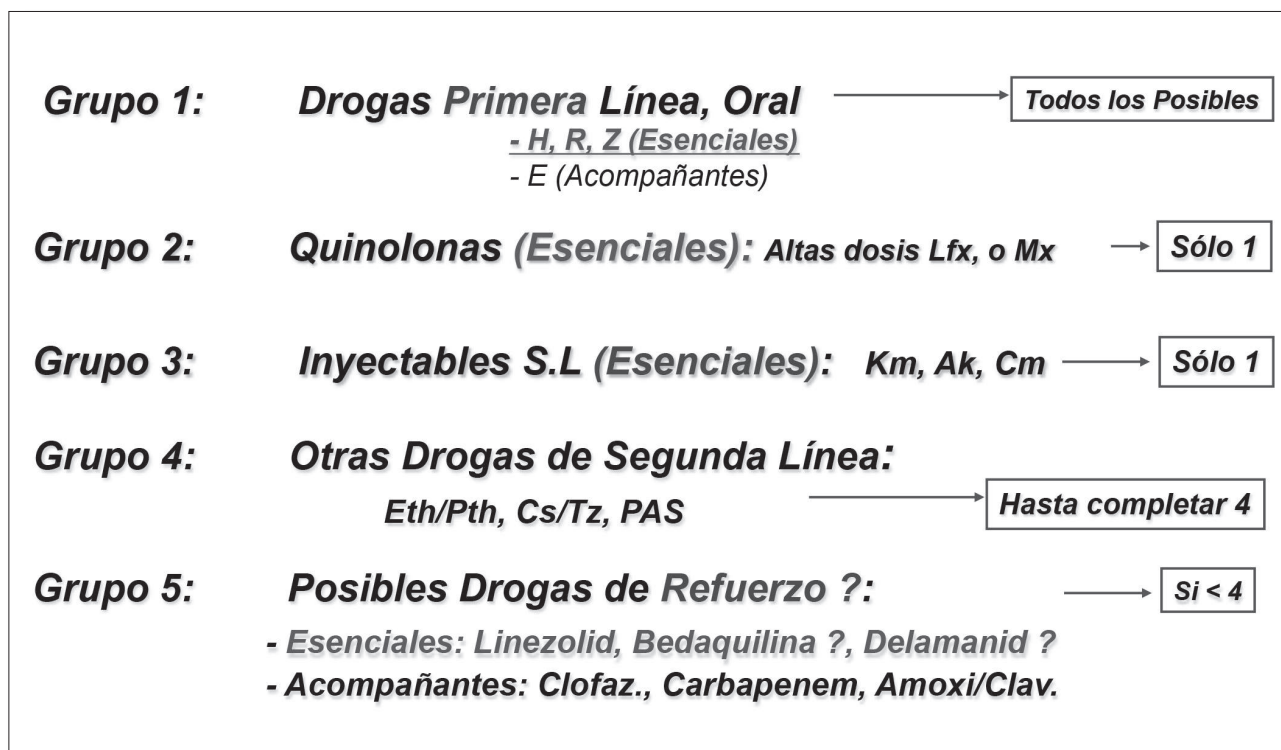


Figura 5. Clasificación racional de fármacos con actividad frente a M. Tuberculosis, basada en su eficacia y seguridad

Para ayudar en la selección de los fármacos que deben componer un tratamiento de la TB, en la Figura 4 (24) se puede apreciar la capacidad bactericida y esterilizante de los diferentes fármacos, así como su capacidad de prevenir la selección de resistencias y su toxicidad (24). En la figura se puede apreciar como los diferentes fármacos han sido clasificados según su mayor o menor actividad, salvo la toxicidad que se ha clasificado al revés, o sea, poniendo arriba los que menos reacciones adversas pueden generar, y debajo los que más. Esto se ha hecho para poder apreciar en la parte de arriba los mejores fármacos anti-TB disponibles.

También para ayudar en la selección de los 4 fármacos que deben formar parte del tratamiento de la TB, se ha aceptado clasificarlos en 5 grupos diferentes (Figura 5)<sup>5, 24-27</sup>. El Grupo 1 serían los que tienen la mayor actividad, y le siguen los demás grupos en orden decreciente de eficacia y tolerancia. Así, una Tb inicial que se presume sensible a todos los fármacos, debería recibir los 4 medicamentos del Grupo 1, o sea, isoniazida (H), rifampicina (R), pirazi-

namida (Z) y etambutol (E). Los dos primeros (H y R) a lo largo de los 6 meses de tratamiento; y los dos segundos (Z y E) solo durante los dos primeros meses si el test de susceptibilidad muestra sensibilidad a H+R. Esta pauta consigue la curación de la mayoría de los casos con un número de recaídas inferior al 2%<sup>2, 3, 5</sup>. La misma pauta se mantiene para el niño, la embarazada, periodos de lactancia, enfermos infectados por VIH y tuberculosis extra-pulmonar, aunque en los infectados por VIH y en algunas formas de Tb extra-pulmonar (meníngea, diseminada) se puede considerar el prolongar el tratamiento hasta 9-12 meses<sup>24, 28</sup>.

Esta pauta de tratamiento de 6 meses, aunque bien tolerada y altamente eficaz, sigue teniendo una muy larga duración que, por lo tanto, exige una supervisión muy estricta en muchas de las situaciones. El gran sueño del tratamiento inicial de la Tb es el de poder acortarlo lo máximo posible, pero por supuesto sin perder eficacia. Se pensaba que las nuevas fluoroquinolonas (moxifloxacina y gatifloxacina) o algunas nuevas rifamicinas (rifapentina)

podrían colaborar a que al menos se pudiese acortar el tratamiento a 4 meses. Por desgracia, se han publicado recientemente los resultados de ensayos clínicos de todos estos fármacos (29-32) con la misma conclusión: los esquemas de 4 meses son inferiores al que actualmente utilizamos de 6 meses, sobre todo por su tasa de recaídas. Así pues, parece que el máximo que se puede acortar el tratamiento de la Tb es a los 6 meses actuales.

## Tratamiento de la Tb con resistencia a Fármacos

La Tb con resistencia a fármacos (Tb-RF), especialmente aquella en la que existe resistencia a la rifampicina (R), se ha convertido en el principal reto para intentar vencer esta plaga milenaria a nivel mundial.

Del resto de los fármacos con acción frente a *M. tuberculosis*, a R sólo se le acercan las nuevas fluoroquinolonas (Fq)<sup>5,24</sup> y es por ello que estas Fq deben estar en el Grupo 2 (Figura 5) y son las que marcan claramente el pronóstico en la Tb extensamente resistentes (Tb-XR)<sup>33,34</sup> que son aquellos casos de Tb-MR en que, además, hay resistencia añadida a una Fq y al menos a uno de los 3 fármacos inyectables de segunda línea disponibles (kanamicina, amikacina y capreomicina).

La situación creciente de la Tb-MR en los últimos 10 años ha llevado a tener que formular recomendaciones de diagnóstico y tratamiento para abordar estos casos tan complejos<sup>5,24-27,35</sup>. Estas recomendaciones aconsejan incluir al menos 4 fármacos nuevos (o con elevada probabilidad de que sean eficaces) y una duración total mínima de 21-24 meses<sup>5,24-27,35</sup>. Este tratamiento tan prolongado y con reacciones adversas frecuentes convierte a la supervisión estricta del mismo en esencial para el manejo de estos enfermos<sup>5</sup>.

Y esto ha hecho que la experiencia de Bangladesh, con una tasa de éxito terapéutico cercano al 90% y que un esquema de sólo 9 meses<sup>36-38</sup> se haya convertido en la gran esperanza del futuro, sobre todo en pacientes con Tb-MR que no hayan recibido previamente fármacos de segunda línea y en los que haya bastante seguridad de que la Fq sea sensible.

Para la selección de estos 4 fármacos nuevos se debe seguir también la clasificación expuesta en la Figura 5. De esta forma, para los pacientes con Tb-MR, se debería dar siempre una Fq (altas dosis de levofloxacina o moxifloxacina), un inyectable de segunda línea (capreomicina o amikacina en el caso de España), y otros dos fármacos acompañantes, preferiblemente protionamida y cicloserina. La pirazinamida siempre se debe dar, pero no se debe contar entre los 4 fármacos nuevos, pues, con mucha frecuencia, ya se ha utilizado en el pasado en el enfermo, o existe una elevada probabilidad de que se haya producido una transmisión de otro paciente con resistencia a este medicamento. Con respecto al etambutol, puede valorarse añadirlo en pacientes que nunca antes lo han recibido, pero no se debería contar entre los 4 fármacos activos<sup>5, 19, 25, 39</sup>.

Es necesario destacar que en el Grupo 5 de la Figura 5 se incluyeron siempre fármacos que, o bien tenían poca eficacia, o se tenía pocas pruebas de esta eficacia. Sin embargo, en los últimos 5 años se ha ido acumulando pruebas cada vez más abundantes de estos fármacos. Las pruebas muestran que algunos de estos fármacos tienen muy buena eficacia, probablemente mejor que los que se están incluyendo en el Grupo 4, y hasta incluso que los inyectables de segunda línea incluidos en el Grupo 3. Estos fármacos son el linezolid y los recientemente investigados bedaquilina y delamanid.

Linezolid puede considerarse un fármaco "esencial", con capacidad bactericida y esterilizante<sup>40,41</sup>, con 2 pequeños ensayos clínicos aleatorizados<sup>42</sup> y varios meta-análisis<sup>43-45</sup> demostrando su buen papel en el tratamiento de la Tb-MR, sobre todo en la Tb-XR. Solo tiene dos grandes problemas, su elevado precio y su perfil de toxicidad cuando se administra por más de 6-8 semanas, con alteraciones hematológicas y poli-neuropatías que aparecen con bastante frecuencia<sup>46,47</sup>. Sin embargo, el problema de la toxicidad va muy ligado a la dosis y puede ser relativamente fácil de manejar.

Por su parte, la bedaquilina, el único fármaco aprobado por la FDA (Federal Drug Administration) en 50 años para el tratamiento de la Tb (el último había sido la rifampicina), también se podría considerar como un fárma-

co "esencial" por su buena actividad bactericida y esterilizante<sup>48-50</sup>. Ya ha habido dos ensayos clínicos<sup>51, 52</sup> que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la Tb-MR, especialmente en la Tb-XR, y se está utilizando ya en bastantes países<sup>53</sup>.

Por último, el delamanid, aprobado por la EMA (European Medicine Agency), es un derivado del metronidazol que también tiene buena actividad bactericida y esterilizante<sup>54, 55</sup>. También otros dos ensayos clínicos aleatorizados<sup>56, 57</sup> han demostrado su buen papel en el tratamiento de la Tb-MR, especialmente la Tb-XR. Tanto linezolid como bedaquilina y delamanid están destinados a ocupar un papel relevante en el tratamiento de la TB-MR.

### Tratamiento de la infección tuberculosa (quimioprofilaxis).

La quimioprofilaxis antituberculosa es la quimioterapia específica empleada con finalidad preventiva para evitar el desarrollo de la enfermedad en un sujeto sano infectado con riesgo de padecer Tb. Su beneficio se ha comprobado que persiste hasta 20 años en pacientes inmuno-competentes, aunque presumiblemente dure toda la vida. Esta situación cambia radicalmente en los pacientes infectados por VIH intensamente inmunodeprimidos, donde la duración del tratamiento preventivo y la posibilidad de tener que repetirlo es un tema controvertido. Habitualmente se realiza con una toma matutina en ayunas de INH durante 9 meses y con la misma posología que la utilizada para el tratamiento de la enfermedad. También se pueden utilizar pautas de INH+RIF durante 3 meses, con similar eficacia<sup>2, 3, 58</sup>.

Existe gran discrepancia entre las recomendaciones de profilaxis procedentes de los Estados Unidos, muy amplias, y las de Europa, muy limitadas. Sólo hay cuatro colectivos en los que la indicación de quimioprofilaxis no debe ser discutida: los doblemente infectados por M. tuberculosis y VIH, los infectados recientes –sobre todo niños–, los portadores de lesiones radiológicas sugestivas de TB residual no tratada en el pasado, y los infectados por M. Tuberculosis que van a recibir tratamientos biológicos o van a ser intensamente inmunodeprimidos. En el resto de grupos de riesgo (tabla 1) esta indicación puede ser discutida y, al final, será una decisión individualizada de cada médico<sup>2, 3, 58</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Caminero JA, Torres A. Controversial topics in tuberculosis. (Editorial). *Eur Respir J*. 2004;24:895.
2. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ra ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo Ltda; 2011. 484 p.
3. Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. In: Disease IUATaL, editor. Paris: Imprimerie Chirat; 2003. p. 1-390.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. World Health Organization Document. 2014;WHO/HTM/TB/2014.08:1-149.
5. Caminero JA, Van Deun A, Fujiwara PI, Monedero I, Chiang CY, Rieder HL, et al. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013 2013.
6. Caminero JA, Matteelli A, Loddenkemper R. Tuberculosis: are we making it incurable? (Editorial). *Eur Respir J*. 2013;42:5-8.
7. World Health Organization, Stop TB Partnership. The Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millenium Development goals. World Health Organization Document. 2006;WHO/HTM/2006.37:1-20.
8. Creswell J, Sahu S, Sachdeva KS, Ditiu L, Barreira D, Mariandyshev A, et al. Tuberculosis in BRICS: challenges and opportunities for leadership within the post-2015 agenda. (Perspective). *Bull World Health Organ*. 2014;92:459-60.
9. Lalvani A, Richeldi L, Kunst H. Interferon gamma assays for tuberculosis. (Reflection and reaction). *Lancet Infect Dis*. 2005;5:322-3.
10. Hill PC, Jeffries DJ, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Lugos MD, et al. Using ELISPOT to expose false positive skin test conversion in tuberculosis contacts. *PLoS ONE*. 2007;2(1):e183;doi:10.1371/journal.pone.0000183.
11. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Jeffries DJ, Lugos MD, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for Mycobacterium tuberculosis infection. *PLoS Med*. 2007;4(6):e192;doi:10.1371/journal.pmed.0040192.
12. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146:340-54.
13. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review). 2013 2013. Report No.
14. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system

- for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization Document. 2013;WHO/HTM/TB/2013.14:1-89.
15. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. World Health Organization Document. 2011;WHO/HTM/TB/2011.4:1-27.
  16. van Leth F, Kampmann B. Embracing the challenges of HIV-TB co-infection in children. (Editorial). *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:379.
  17. Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, Eley B, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:819-24.
  18. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014;44:435-46.
  19. Scardigli A, Caminero JA. Management of drug-resistant tuberculosis. *Curr Respir Care Rep*. 2013;2:208-17.
  20. Hillemann D, Weizenegger M, Kubica T, Richter E, Niemann S. Use of genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3699-703.
  21. Unitaid. Tuberculosis. Diagnostics technology and market landscape. 3rd edition. Geneva: World Health Organization; 2014.
  22. Brossier F, Veziris N, Aubry A, Jarlier V, Sougakoff W. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1683-9.
  23. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(suppl 2):S231-S79.
  24. Caminero JA, Matteelli A, Lange C. Chapter 12. Treatment of TB. *Eur Respir Monogr*. 2012;58:154-66.
  25. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:621-9.
  26. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization Document. 2006;WHO/HTM/TB/2006.361:1-174.
  27. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. World Health Organization Document. 2008;WHO/HTM/TB/2008.402:1-247.
  28. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Fourth edition. World Health Organization Document. 2010;WHO/HTM/TB/2009.420:1-147.
  29. Warner DF, Mizrahi V. Shortening treatment for tuberculosis - back to basics. (Editorial). *N Engl J Med*. 2014;371:1642-3.
  30. 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.
  31. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1588-98.
  32. 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.
  33. Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010;51:6-14.
  34. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:169-79.
  35. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011;38:516-28.
  36. Van Deun A, Aung KJM, Halim MA, Kumar Das P, Ranjan Sarker M, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:684-92.
  37. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hosain MA, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' of multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1180-7.
  38. Piubello A, Hassane Harouna S, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1188-94.
  39. Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Caminero Luna J, Marais B, et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. (Correspondence). *Eur Respir J*. 2014;44:811-5.
  40. Tato M, Gómez-G de la Pedrosa E, Cantón R, Gómez-García I, Fortún J, Martín-Davila P, et al. In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:75-8.

41. Dietze R, Hadad DJ, McGee B, Pereira Dutra Molino L, Noia Maciel EL, Peloquin CA, et al. Early and extended bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1180-5.
42. 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.
43. Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4097-104.
44. Sorgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JWC, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012;40:1430-42.
45. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16:447-54.
46. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with mycobacterial infections: a systematic review. [Erratum appears in *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:936]. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:606-11.
47. Singla R, Caminero JA, Jaiswal A, Singla N, Gupta S, Bali RK, et al. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India. *Eur Respir J.* 2012;39:956-62.
48. Ibrahim M, Andries K, Lounis N, Chauffour A, Truffot-Pernot C, Jarlier V, et al. Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1011-5.
49. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2009;360:2397-405.
50. Ibrahim M, Truffot-Pernot C, Andries K, Jarlier V, Veziris N. Sterilizing activity of R207910 (TMC207)-containing regimens in the murine model of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:553-7.
51. Diacon AH, Donald PR, Pym A, Grobusch M, Patientia RF, Mahanyele R, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:3271-6.
52. 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.
53. Udwadia ZF, Amale RA, Mullerpattan JB. Initial experience of bedaquiline use in a series of drug-resistant tuberculosis patients from India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:1315-8.
54. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, Narunsky K, Venter A, Hittel N, et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:949-54.
55. Munang ML, O'Shea MK, Dedicoat M. Novel drugs and drug combinations for treating tuberculosis. *BMJ.* 2014;349:g5948.
56. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012;366:2151-60.
57. 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.
58. Caminero Luna JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin (Barc).* 2001;116:223-9.

# Fenotipo mixto EPOC - asma. ¿Dónde nos encontramos?

---

JAVIER DE MIGUEL DÍEZ<sup>1</sup>, JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid.

<sup>2</sup>Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

[jdemigueldiez@telefonica.net](mailto:jdemigueldiez@telefonica.net)

## RESUMEN

Algunos pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan características de ambas enfermedades. Estos individuos pueden encuadrarse dentro de lo que se ha venido a llamar fenotipo mixto EPOC-asma, también denominado síndrome de solapamiento entre asma y EPOC ("ACOS" por sus siglas en inglés). El diagnóstico de este proceso se establece ante un paciente fumador o exfumador, con antecedentes o síntomas de sospecha de asma, con obstrucción persistente al flujo aéreo y, o bien una prueba broncodilatadora positiva, o hiperrespuesta bronquial o inflamación eosinofílica bronquial o sistémica. El tratamiento de elección consiste en la administración precoz de una combinación de glucocorticoides inhalados y agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración. En el caso de que la respuesta terapéutica sea insuficiente habría que añadir un agente anticolinérgico al tratamiento.

Palabras claves: EPOC, asma, fenotipo mixto, síndrome de solapamiento, ACOS.

## Introducción

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se han considerado históricamente como enfermedades diferentes. A pesar de ello durante más de 50 años ha habido una continua reflexión y debate acerca de la patogenia y evolución de ambas enfermedades y la posible relación entre ellas. Diversos estudios presentan el asma como un proceso capaz de generar obstrucción cró-

nica, irreversible, independientemente de otros factores causales conocidos, como el tabaco, siendo sus autores conscientes de las dificultades diagnósticas y semánticas. En 1961 Orie defiende la llamada hipótesis holandesa en la que la hiperrespuesta bronquial y la atopia son consideradas marcadores de una constitución particular que predispone al desarrollo de la EPOC. Según los autores holandeses, este proceso incluiría el asma crónica y a lo que hoy día se entiende por EPOC (limitación crónica del

flujo aéreo, con o sin hipersecreción bronquial crónica). La hipótesis contrastaba de plano con la propuesta por autores británicos, que consideraban la hipersecreción bronquial como el marcador de infecciones respiratorias recurrentes que acabarían causando limitación crónica del flujo aéreo. En esta evolución se llega al reconocimiento de que la heterogeneidad del asma y la EPOC hace impensable que su patogenia pueda explicarse por entero con una sola hipótesis.

Sin embargo, en estudios más recientes se ha demostrado de una manera consistente que existen pacientes que comparten características de ambas enfermedades. Así, por ejemplo, en un estudio realizado en el ámbito de la atención primaria, en el que se analizó la dificultad para realizar el diagnóstico diferencial entre EPOC y asma bronquial, el 11% de los pacientes no pudo ser clasifica-

do por sus médicos por compartir características de ambas enfermedades<sup>1</sup>. Esto es lo que se ha venido a llamar fenotipo mixto EPOC-asma o síndrome de solapamiento entre asma y EPOC, también denominado "ACOS" por sus siglas en inglés, a partir de un artículo que revisó el tema y llamó la atención sobre el mismo en el año 2009<sup>2</sup>. En otro estudio más reciente se identificó a un grupo de pacientes con EPOC que fue definido como fenotipo alérgico, caracterizado por presentar una sensibilización positiva a neumoalergenos y síntomas alérgicos de las vías respiratorias altas, además de ser más sintomáticos y de tener un riesgo más elevado de agudizaciones, lo que apoya la caracterización de este fenotipo<sup>3</sup>. En el estudio EPI-SCAN, realizado en un ámbito poblacional, se observó que un 17% de los sujetos se identificaba como fenotipo mixto EPOC-asma, definido por presentar más

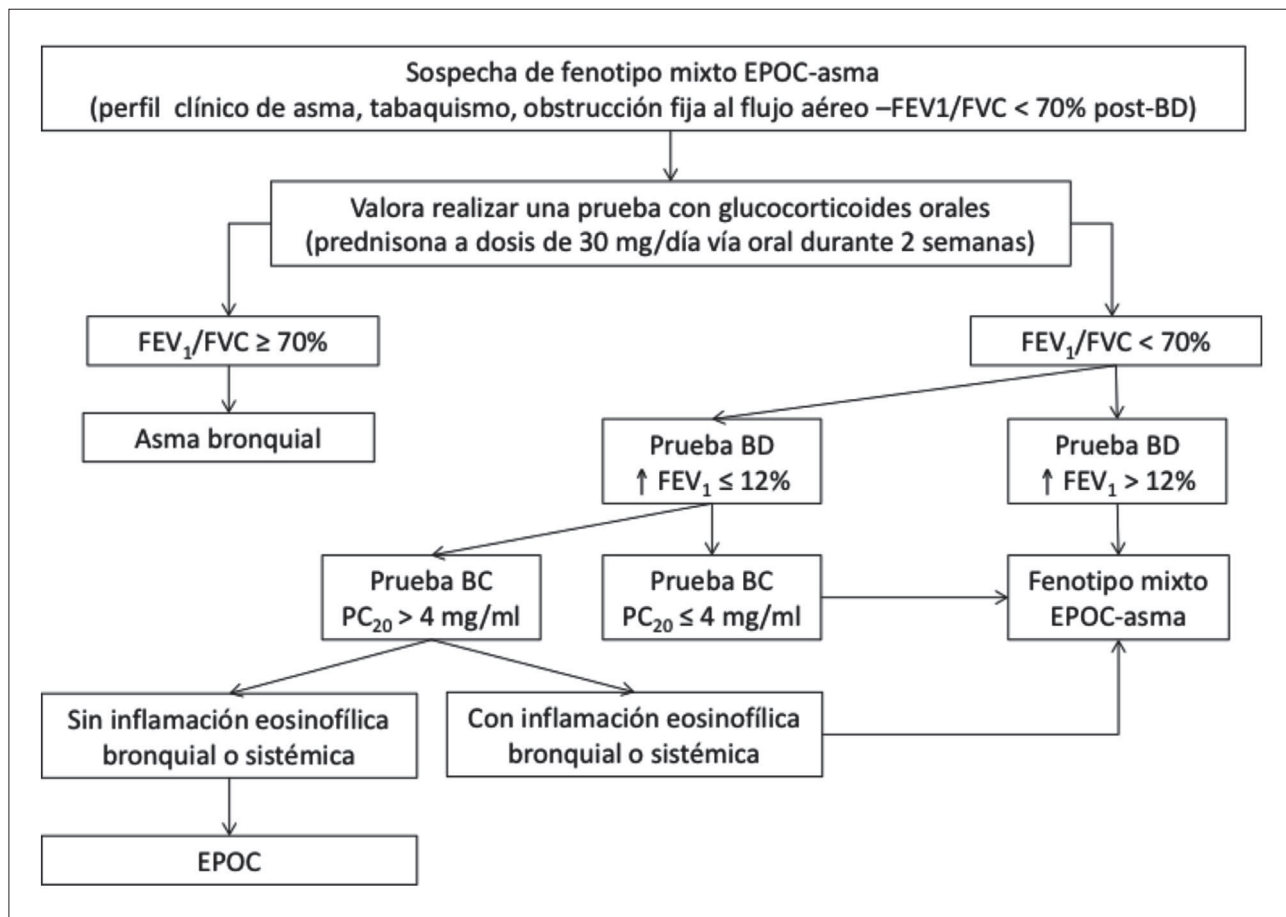


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico del fenotipo mixto EPOC-asma<sup>26</sup>.

Abreviaturas. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; BD: broncodilatadora; BC: broncoconstrictora; PC20: concentración de metacolina que provoca un descenso del FEV<sub>1</sub> del 20%.



disnea, sibilancias, peor calidad de vida, menor actividad física y agudizaciones frecuentes, lo que permite refrendar también esta realidad clínica<sup>4</sup>.

Se ha utilizado una gran variedad de métodos de muestreo y definiciones de casos para valorar el fenotipo mixto EPOC-asma. De esta forma, se ha registrado una prevalencia de alrededor del 20% de los participantes con enfermedades obstructivas de las vías aéreas y del 2% de las muestras de población en adultos, con tendencia a aumentar en la población de mayor edad<sup>2,5-12</sup>. Esto puede reflejar el hecho de que, con el tiempo, los pacientes con asma pueden desarrollar una obstrucción fija al flujo aéreo, sobre todo si no utilizan la medicación anti-inflamatoria<sup>13</sup> o si fuman<sup>14</sup>.

Los pacientes con asma y EPOC coexistente tienen una mayor carga de enfermedad que aquellos con una sola de las dos enfermedades. Ellos sufren más síntomas respiratorios, una peor calidad de vida y una mayor frecuencia y gravedad de exacerbaciones, con un aumento de los ingresos hospitalarios y de los costes sanitarios<sup>4,8,11,15,16</sup>. La mortalidad también puede estar incrementada en estos enfermos<sup>7</sup>. En un estudio reciente en el que se evaluó una muestra de población compuesta por 15.203 participantes, se observó que los pacientes con síndrome de solapamiento entre asma y EPOC tenían el mayor riesgo de mortalidad, seguido por aquellos con EPOC aislada y con asma sola<sup>7</sup>.

## Mecanismos

Se ha investigado la presencia de mecanismos o patrones de inflamación característicos del fenotipo-mixto EPOC-asma. El papel de la inflamación sistémica en estos pacientes es poco conocido. En diversos estudios se ha identificado su existencia en individuos con síndrome de solapamiento entre asma y EPOC, similar a la encontrada en la EPOC<sup>4,17,18</sup>, con elevación de la interleucina-6, la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la proteína A del surfactante, y reducción de los niveles plasmáticos del receptor soluble de los productos finales de la glicación avanzada. Estos datos sugieren que

la inflamación sistémica es común en los pacientes con fenotipo mixto y que este patrón inflamatorio se asemeja al de la EPOC<sup>13</sup>.

En relación a la inflamación de la vía aérea, aunque el asma se ha asociado tradicionalmente a inflamación eosinofílica y la EPOC a inflamación neutrofílica, actualmente existe evidencia que indica que tanto la eosinofilia, como la neutrofilia y el fenotipo inflamatorio mixto pueden estar presentes en ambas enfermedades, tanto en el asma<sup>19</sup> como en la EPOC<sup>20,21</sup>. El patrón de inflamación de la vía aérea en los pacientes con síndrome de solapamiento se puso de manifiesto en un gran estudio de corte transversal en el que incluyeron más de 4.000 pacientes con enfermedades de la vía aérea, 9% de los cuales tenían fenotipo mixto EPOC-asma<sup>22</sup>. Su perfil de inflamación de la vía aérea mostró bronquitis eosinofílica (35%), bronquitis neutrofílica (19%) y un patrón inflamatorio mixto (10%). Estos resultados indican que el síndrome de solapamiento entre asma y EPOC es un trastorno inflamatorio heterogéneo de la vía aérea.

En un estudio reciente en el que se determinó una batería de marcadores inflamatorios en esputo en pacientes con EPOC, asma o fenotipo mixto, Iwamoto et al<sup>20</sup> evidenciaron que los niveles de mieloperoxidasa estaban incrementados en los pacientes con EPOC y fenotipo mixto y que la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), un indicador de la actividad neutrofílica y antibacteriana, se encontraba significativamente aumentada en los enfermos con síndrome de solapamiento en comparación con aquellos con EPOC. Por otra parte, en el análisis de la cohorte del Programa de Investigación de Asma Severa se observó que en el grupo que tenía función pulmonar reducida (es decir, síndrome de solapamiento), más del 83% de los sujetos tenían neutrofilia en el esputo, bien de forma aislada o con eosinofilia concurrente<sup>23</sup>.

También se ha evaluado la posibilidad de que haya marcadores genéticos distintivos en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma. Aunque los resultados no han sido muy llamativos, recientemente se ha descrito una asociación con los polimorfismos de nucleótido único que están en el gen GPR65 del cromosoma 14 o cerca de él<sup>24</sup>.

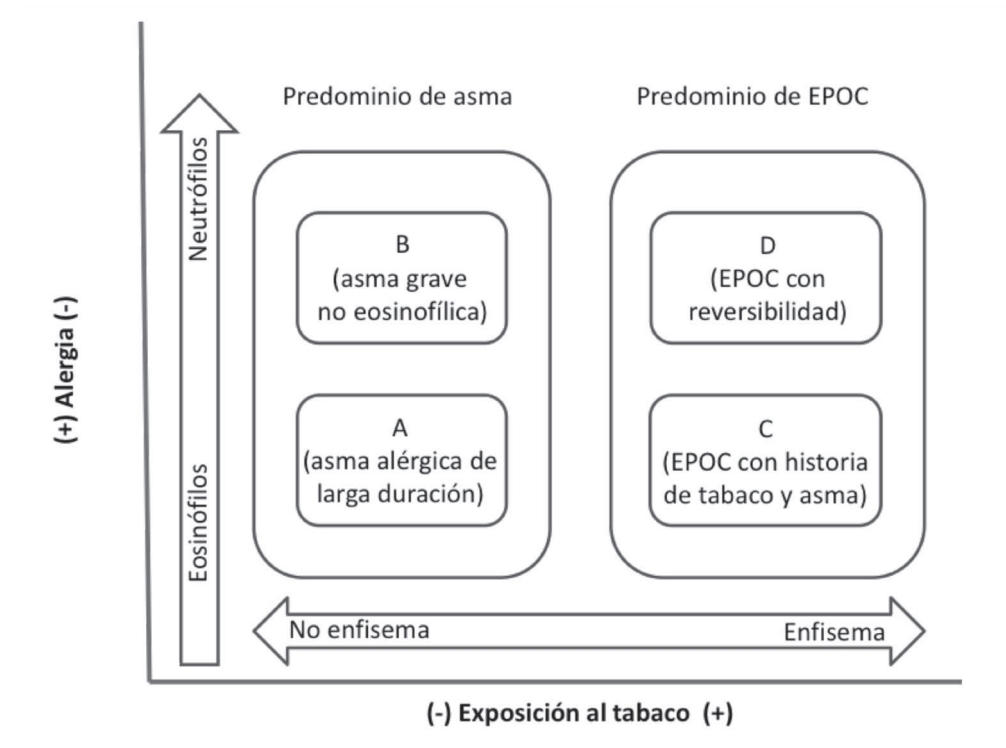


FIGURA 2. Sub-fenotipos del síndrome de solapamiento entre asma y EPOC<sup>31</sup>.

## Diagnóstico y evaluación

El fenotipo mixto EPOC-asma se diagnostica cuando un paciente tiene características que definen la EPOC, es decir una obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible, y presenta también peculiaridades de asma<sup>6</sup>. Esta definición es consistente con la descripción del síndrome de solapamiento entre asma y EPOC recomendada por la Iniciativa Global para el Asma (GINA) y la Iniciativa Global para la EPOC (GOLD), según la cual el ACOS se caracteriza por una obstrucción persistente al flujo aéreo que se acompaña de algunas características generalmente asociadas con el asma y de otras habitualmente relacionadas con la EPOC<sup>25</sup>. Así, este síndrome se identifica por las características que comparte con el asma y la EPOC.

Según la guía española de la EPOC (GesEPOC), el fenotipo mixto EPOC-asma se define como una obstrucción al flujo aéreo que no es completamente reversible y que se acompaña de síntomas o signos de una reversibilidad

umentada de la obstrucción<sup>26</sup>. Para el diagnóstico de este fenotipo, un grupo de expertos ha consensado 6 criterios, que pueden agruparse en mayores y menores, exigiéndose una combinación de 2 criterios mayores, o bien un criterio mayor y 2 menores, para poder confirmar el diagnóstico<sup>27</sup>. Los criterios mayores son los siguientes: prueba broncodilatadora muy positiva (aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo -FEV1-  $\geq 15\%$  y  $\geq 400$  ml respecto al valor basal), eosinofilia en esputo y antecedentes personales de asma (antecedentes previos a los 40 años). Como criterios menores se incluyen: inmunoglobulina E (IgE) total elevada, antecedentes personales de atopia y una prueba broncodilatadora positiva (aumento del FEV1  $\geq 12\%$  y  $\geq 200$  ml respecto al valor basal) en 2 o más ocasiones. Sin embargo, estos criterios no son sensibles ni específicos. La eosinofilia de las vías respiratorias no es exclusiva del asma y está presente también en los pacientes con EPOC<sup>28</sup>. Adicionalmente, en la mayoría de los pacientes con EPOC puede obtenerse una respuesta broncodilatadora clínicamente significativa<sup>29</sup>.

Louie et al<sup>9</sup>, en una revisión reciente, se decantan por los siguientes criterios mayores para definir el síndrome de solapamiento entre asma y EPOC: un diagnóstico médico de asma y EPOC en el mismo paciente, existencia de antecedentes o evidencia de atopia, elevación de IgE total, edad  $\geq 40$  años, consumo de tabaco  $10 \geq$  paquetes-año, FEV1 post-broncodilatador  $< 80\%$  del predicho y relación FEV1/capacidad vital forzada -FVC-  $< 70\%$ . Los criterios menores incluyen los siguientes: un incremento en el FEV1  $\geq 15\%$  o  $\geq 12\%$  y  $\geq 200$  ml tras la administración de tratamiento broncodilatador con salbutamol.

Según los datos disponibles en la actualidad, se podría definir el fenotipo mixto EPOC-asma como la existencia de una obstrucción poco reversible del flujo aéreo en un paciente fumador o exfumador que cursa con manifestaciones clínicas de asma asociadas a: broncodilatación positiva, o hiperrespuesta bronquial o eosinofilia sistémica o bronquial<sup>30</sup>.

A pesar de la definición, en la práctica clínica no resulta sencillo diferenciar EPOC y asma, o decidir cuál de estas enfermedades es responsable de la clínica de la paciente. No existen síntomas patognomónicos de ninguno de los dos procesos ni tampoco lo son las alteraciones funcionales o los patrones citológicos en el esputo inducido. Entre las características que permiten sospechar la existencia de asma en un paciente con EPOC se encuentran los siguientes: comienzo de los síntomas antes de los 40 años de edad, diagnóstico previo de asma bronquial, antecedentes familiares de asma, amplia variabilidad en la intensidad de los síntomas, existencia de sintomatología nocturna, intolerancia a los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y afectación de las vías respiratorias altas (rinosinusitis con o sin pólipos).

El diagnóstico del fenotipo mixto EPOC-asma debería partir de la presencia de una obstrucción (FEV1/FVC  $< 70\%$ ) permanente (en al menos dos visitas consecutivas) en un paciente fumador o exfumador (consumo acumulado de tabaco por encima de 10 paquetes-año). En el caso de que la obstrucción persista después de la prueba broncodilatadora se podría efectuar una prueba con glucocorticoides orales (mediante la administración, por ejemplo, de 30 mg al día de prednisona o equivalente

durante 2 semanas). La desaparición de la obstrucción al flujo aéreo permitirá descartar la presencia de EPOC, confirmándose el diagnóstico de asma bronquial.

Aparte de las manifestaciones clínicas de asma y del hallazgo de un patrón obstructivo fijo, se debería demostrar que existe una prueba broncodilatadora positiva (definida por un aumento del FEV1 del 12% y al menos 200 ml) o una hiperrespuesta bronquial (concentración de metacolina que provoca una descenso del FEV1 del 20% -PC20 FEV1- en la prueba de broncoprovocación inferior a 4 mg/ml). Hay que tener en cuenta, no obstante, que en algunos pacientes con EPOC puede constatarse también una positividad en estas pruebas sin que tengan asociada una enfermedad asmática.

En el caso de que las exploraciones anteriores resulten negativas o dudosas, o no se puedan realizar, debería demostrarse la existencia de una inflamación eosinofílica a nivel sistémico (nivel de eosinófilos en sangre superior a  $300/\text{mm}^3$ ) o bronquial (eosinófilos en esputo inducido por encima del 3% o fracción espiratoria del óxido nítrico -FENO- mayor de 50 ppb). También se han propuesto determinados marcadores en sangre de respuesta inflamatoria Th2, como por ejemplo la periostina, aunque se necesita una mayor evidencia antes de poder recomendar su empleo en la práctica clínica habitual. En la figura 1 se muestra el algoritmo recomendado por la guía española para el manejo del asma (GEMA) para llegar a establecer el diagnóstico de fenotipo mixto EPOC-asma<sup>30</sup>.

A pesar de todo, los pacientes con síndrome de solapamiento entre asma y EPOC son heterogéneos. De hecho, actualmente se reconoce que existen diversos sub-fenotipos que podrían caer bajo el término fenotipo mixto EPOC-asma, cada uno de ellos con características muy diferentes. Entre los factores que deberían tenerse en cuenta en la clasificación de estos sub-fenotipos se encuentran la inflamación pulmonar eosinofílica y una historia de enfermedad alérgica, más relacionados con el asma, y la exposición al humo del tabaco y el enfisema, característicos de la EPOC. En base a las diferentes combinaciones de estos factores, en un estudio reciente se ha clasificado a los pacientes con ACOS en 4 sub-fenotipos: A, B, C y D (figura 2)<sup>31</sup>.

En el sub-fenotipo A predomina el asma alérgica. Estos pacientes tienen generalmente antecedentes de asma desde la infancia y pueden padecer también otras enfermedades alérgicas como rinitis o urticaria. No presentan historia de consumo de tabaco. Estos individuos suelen mostrar una inflamación pulmonar eosinofílica. Sin embargo, a pesar de sus características típicas de asma, algunos pacientes pueden tener una obstrucción fija al flujo aéreo y, de este modo, pueden clasificarse como sub-fenotipo ACOS A. El sub-fenotipo B presenta características de asma severo no eosinofílico. Los pacientes afectados no revelan antecedentes de tabaquismo. Sin embargo, su función pulmonar está deteriorada y tienen una obstrucción fija al flujo aéreo. Los pacientes con sub-fenotipo C muestran características de asma y EPOC. Estos enfermos padecen asma desde su juventud. También tienen inflamación pulmonar alérgica y una historia de otras enfermedades alérgicas. Un factor crítico añadido al antecedente de asma es el historial de consumo de tabaco. Estos pacientes son generalmente fumadores de larga evolución con asma. Como consecuencia de ello, tienen características de asma y EPOC. Los sujetos con sub-fenotipo D tienen una EPOC relativamente pura. Ellos no tienen una historia clara de asma o de otras enfermedades alérgicas. Tampoco tienen antecedentes de tabaquismo y sus manifestaciones clínicas son altamente compatibles con EPOC. Con independencia de ello, algunos pacientes con EPOC tienen reversibilidad o hiperreactividad bronquial. No obstante, no queda claro si los pacientes con sub-fenotipo D pueden considerarse como ACOS sólo porque presentan estas características<sup>27</sup>. En cualquier caso, la importancia de identificar estos sub-fenotipos radica en que cada uno de ellos podría tener diferentes mecanismos y distintas aproximaciones terapéuticas, por lo que podría no resultar útil aplicar a todos la misma etiqueta diagnóstica de fenotipo mixto EPOC-asma. De hecho, algunos autores recomiendan que se abandone el ACOS como un fenotipo específico en favor de una valoración multidimensional y manejo individualizado de las enfermedades obstructivas complejas de la vía aérea<sup>13,33</sup>.

Otro aspecto a tener en cuenta es el de las comorbilidades. Su espectro no está bien establecido en los pacientes con fenotipo mixto. Mientras que en algunos estudios

se ha identificado un incremento de la comorbilidad en los pacientes con síndrome de solapamiento<sup>4,12,18,32,33</sup> en otros no se ha demostrado esta relación<sup>11,34</sup>. En un trabajo se ha detectado un exceso de diabetes, ictus y artritis en estos enfermos<sup>12</sup>. En cualquier caso, se dispone aún de poca información sobre los mecanismos que conectan estas comorbilidades con el fenotipo mixto.

## Tratamiento

Los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma han sido tradicionalmente excluidos de los ensayos clínicos realizados en la EPOC y el asma por no ser enfermos "puros". Como consecuencia de ello, no existe una clara información sobre la respuesta de estos individuos a la mayoría de los tratamientos farmacológicos disponibles. En un ensayo clínico en el que se valoró el efecto del tiotropio en sujetos con EPOC y asma concomitante, se observó una mejoría en la función pulmonar y una reducción en el uso de la medicación de rescate tras la administración de este fármaco<sup>35</sup>. Sin embargo, el principal interés en diferenciar el ACOS de la EPOC radica en su diferente respuesta a los corticoides inhalados.

En diversos estudios se ha observado una mejoría tras la administración de corticoides inhalados en determinados subgrupos de pacientes con EPOC. Así, por ejemplo, se ha demostrado que los pacientes con EPOC e inflamación eosinofílica tratados con estos fármacos presentan una mejoría significativa en la inflamación bronquial, así como en los parámetros clínicos y funcionales<sup>36,37</sup>. También se ha evidenciado que cuando se prescriben los corticoides en la EPOC según la intensidad de la inflamación bronquial eosinofílica, los resultados son mejores que cuando se pautan estos fármacos según las guías de práctica clínica, sobre todo en lo que se refiere a la prevención de las exacerbaciones y a la mejoría de la calidad de vida<sup>33,38</sup>. Además, hay que tener en cuenta que los pacientes con ACOS presentan tres características principales que están interrelacionadas: aumento de la inflamación eosinofílica bronquial y sistémica, incremento de la reversibilidad al flujo aéreo y respuesta aumentada a los corticoides inhalados en comparación con los pacien-

tes con EPOC aislada. En base a todo ello, se sugiere que los pacientes con ACOS pueden beneficiarse de la administración precoz de corticoides inhalados en combinación con agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración (LABA), sin esperar a que su estado sea grave<sup>39</sup>. No obstante, se han planteado diversos interrogantes en torno a este tema: a) ¿existe algún riesgo si se emplean LABA aislados en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma?; b) ¿el tratamiento con corticoides inhalados en los casos de síndrome de solapamiento provoca la misma toxicidad y riesgo de neumonía que en los pacientes con EPOC aislada? En relación a la primera pregunta, en un estudio reciente de cohortes de base poblacional se siguió a los nuevos usuarios de LABA y combinación de corticoides inhalados/LABA durante una media de 2,5 años<sup>40</sup>. El grupo con síndrome de solapamiento entre asma y EPOC, que comprendía el 28% de la población, tenía un aumento del riesgo de hospitalización y muerte de alrededor del 8% cuando recibía monoterapia con LABA. Estos datos sugieren que el uso aislado de LABA en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma puede asociarse con un aumento del riesgo en comparación con aquellos que padecen EPOC sin asma asociada. Con respecto a la segunda pregunta, Gershon et al<sup>35</sup> no encontraron diferencias en el riesgo de neumonía en los enfermos con síndrome de solapamiento tratados con corticoides inhalados en comparación el empleo aislado de LABA. No obstante, es preciso realizar estudios adicionales para aclarar este aspecto.

En el caso de que persistan las exacerbaciones a pesar del tratamiento combinado con corticoides inhalados y LABA, se deberían añadir anticolinérgicos inhalados de larga duración al tratamiento. También deberían asociarse estos fármacos a la combinación si se pretende mejorar la función pulmonar y la disnea de esfuerzo es un hecho clínico relevante. En un estudio doble ciego en el que se investigó el tratamiento con tiotropio en pacientes adultos con asma grave con o sin enfisema que estaban en tratamiento con corticoides y LABA, se observó en todos los grupos una mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), que fue del 12,6% en pacientes con asma y enfisema y del 5,4% en aquellos sin enfisema<sup>41</sup>. Estos resultados apoyan el empleo del tiotro-

pio como integrante de la triple terapia en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma.

El roflumilast es también una opción terapéutica a tener en cuenta en estos casos. En pacientes con asma leve-moderada, este fármaco ha mostrado una eficacia similar a la de la beclometasona a dosis bajas en la mejora de los síntomas y la función pulmonar<sup>42</sup>. Por otra parte, en individuos con EPOC grave y criterios clínicos de bronquitis crónica, el roflumilast ha demostrado reducir las exacerbaciones de una manera significativa<sup>43</sup>. En base a estos resultados, este fármaco podría estar indicado en pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma con criterios clínicos de bronquitis crónica, FEV1<50% y falta de eficacia, en lo que se refiere a la prevención de exacerbaciones, tras tratamiento con una combinación de corticoides inhalados/LABA y tiotropio.

Por otra parte, el omalizumab y otros fármacos biológicos han demostrado su utilidad para prevenir exacerbaciones en los pacientes con asma grave. Sin embargo, en los ensayos clínicos se ha excluido a los enfermos con antecedente de consumo significativo de tabaco, por lo que se desconoce su utilidad en los casos de fenotipo mixto EPOC-asma. De esta forma, no puede recomendarse su uso por el momento en estas situaciones<sup>30</sup>.

La rehabilitación pulmonar, un tratamiento recomendado para pacientes con EPOC que están sintomáticos, no ha sido evaluada de forma rigurosa en aquellos con fenotipo mixto EPOC-asma. En un ensayo clínico randomizado se demostró una mejoría en el estado de salud, en comparación con los cuidados habituales, tras la realización de un programa de ejercicio<sup>44</sup>. A pesar de ello, se requieren estudios adicionales para poder establecer el papel de la rehabilitación pulmonar en los enfermos con fenotipo mixto EPOC-asma.

El tratamiento de las comorbilidades puede plantear también dudas en los pacientes con síndrome de solapamiento. Así por ejemplo los  $\beta$ -bloqueantes, fármacos que reducen la mortalidad en las enfermedades cardíacas crónicas, son seguros en los sujetos con EPOC<sup>45</sup> pero pueden provocar broncoconstricción severa en aquellos con asma. No está claro su perfil de riesgo-beneficio en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma y comorbilidad cardíaca<sup>6</sup>.

## Conclusiones

Los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma son diferentes a aquellos con una sola de estas enfermedades. Ellos comparten características de ambos procesos pero presentan diferencias en algunos aspectos como la edad, la función pulmonar, la comorbilidad y la respuesta al tratamiento con fármacos antiinflamatorios. Sin embargo, no existe una definición precisa de este síndrome. Incluso, el término fenotipo mixto podría englobar diferentes sub-fenotipos. Para ayudar a comprender mejor la heterogeneidad de este proceso podría ser útil realizar una aproximación multidimensional de las enfermedades de la vía aérea.

## BIBLIOGRAFIA

- Miravittles M, Andreu I, Romero Y, Sitjar S, Altés A, Anton E. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. *Br J Gen Pract* 2012; 62(595):e68-75.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64(8):728-35.
- Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, et al. Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(2):187-92.
- Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013; 107(7):1053-60.
- Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003; 124(2):474-81.
- Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011;8(6):400-7.
- Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
- de Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013; 8(5):e62985.
- Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6(2):197-219.
- Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014; 145(2):297-304.
- Pleasant RA, Ohar JA, Croft JB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-patient characteristics and health impairment. *COPD* 2014; 11(3):256-66.
- Gibson PG, McDonald VM. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax* 2015; 70(7):683-91.
- Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, Schouten JP, Bleeker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58(4):322-7.
- Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airway obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(1):42-8.
- Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011; 48(3):279-85.
- Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014; 11(2):163-70.
- Fu JJ, McDonald VM, Gibson PG, Simpson JL. Systemic Inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6(4):316-24.
- Iwamoto H, Gao J, Koskela J, et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. *Eur Respir J* 2014; 43(2):421-9.
- Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006; 11(1):54-61.
- McDonald VM, Higgins I, Wood LG, Gibson PG. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense? *Thorax* 2013; 68(7):691-4.
- Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014; 44(6):1697-700.
- D'silva L, Hassan N, Wang HY, et al. Heterogeneity of bronchitis in airway diseases in tertiary care clinical practice. *Can Respir J* 2011; 18(3):144-8.
- Wu W1, Bleecker E2, Moore W2, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5):1280-8.
- Hardin M, Cho M, McDonald ML, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44(2):341-50.

25. Global Initiative por Asthma (GINA). Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): Global strategy for asthma management and prevention, 2014.
26. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(7):247-57.
27. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(9):331-7.
28. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(26):2645-53.
29. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(4):742-50.
30. Gema 4.0. Guía española del manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2015; 51 (supl. 1):1-58.
31. Rhee CK. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Korean J Intern Med.* 2015 Jul;30(4):443-9.
32. Blanchette CM, Gutierrez B, Ory C, Chang E, Akazawa M. Economic burden in direct costs of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma in a Medicare Advantage population. *J Manag Care Pharm* 2008; 14(2):176-85.
33. McDonald VM, Simpson JL, Higgins I, Gibson PG. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. *Age Ageing* 2011; 40(1):42-9.
34. Fu JJ, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *Respiration* 2014; 87(1):63-74.
35. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008; 102(1):50-6.
36. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5):1529-34.
37. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9240):1480-5.
38. Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29(5):906-13.
39. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(1):74-9.
40. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, et al. Combination long-acting  $\beta$ -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting  $\beta$ -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014; 312(11):1114-21.
41. Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S, et al. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26(2):159-66.
42. Bousquet J, Aubier M, Sastre J, et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy* 2006; 61(1):72-8.
43. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691):685-94.
44. Turner S, Eastwood P, Cook A, Jenkins S. Improvements in symptoms and quality of life following exercise training in older adults with moderate/severe persistent asthma. *Respiration* 2011; 81(4):302-10.
45. Minor DS, Meyer AM, Long RC, Butler KR Jr.  $\beta$ -Blockers and chronic obstructive pulmonary disease: inappropriate avoidance? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(12):925-30.





# Herpes Zóster: nueva comorbilidad en la EPOC. Su prevención con vacuna

J. L. VIEJO BAÑUELOS

Neumólogo. Burgos

Jlviejo4@gmail.com

## RESUMEN

El Herpes zóster (HZ) es una enfermedad causada por la reactivación del virus varicela-zoster (VVZ) a partir de una infección latente. Se trata de uno de los virus más frecuentes en la especie humana. En la reactivación de la infección por el VVZ aparece la lesión cutánea característica local. Las primeras lesiones suelen iniciarse en el punto más cercano al sistema nervioso central, para en días sucesivos ir apareciendo nuevas lesiones siguiendo el trayecto del nervio. La neuralgia postherpética (NPH) es la complicación más frecuente del HZ y se caracteriza por dolor persistente en el área afectada.

Las comorbilidades son muy frecuentes en la EPOC y pueden comportar problemas en el diagnóstico y el tratamiento. Un interesante estudio muestra que los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de padecer HZ, aunque son escasos los trabajos que relatan la importancia del HZ como comorbilidad de la EPOC que complica la evolución de la enfermedad y altera la calidad de vida del paciente.

La vacuna frente al HZ disponible actualmente en España está compuesta por la misma cepa vacunal de la varicela, la cepa OKA. La eficacia clínica y seguridad de la vacuna (Zostavax) se analizó en el "Shingles Prevention Study" que demostró un descenso de la carga de enfermedad del 61,1% con disminución del 66,5% en la incidencia de NPH. En nuestro sistema sanitario algunas comunidades ya financian esta vacuna para pacientes con EPOC grave con edad entre 60 y 65 años y que reciben corticosteroides inhalados.

Palabras clave: herpes zóster; neuralgia postherpética; vacuna contra el herpes zóster; comorbilidades en la EPOC.

## Introducción

El Herpes zóster (HZ) es una enfermedad neurocutánea causada por la reactivación del virus varicela-zóster (VVZ) a partir de una infección latente en los ganglios sensoriales. El VVZ pertenece a la familia Herpesviridae siendo el más agresivo de los alfa-herpesvirus, entre los que se incluyen también los virus Herpes simplex 1 y 2 menos virulentos<sup>1</sup>. Se trata de uno de los virus más fre-

cuentes en la especie humana y muy ubicuo pues hasta un 95% de la población ha sido infectada ya antes de los 18 años. Tanto la fuente de infección como el reservorio son exclusivamente humanos. Además, es altamente contagioso y su transmisión se produce por el tracto respiratorio o por contacto. Una vez que infecta al individuo se desplaza a lo largo de los axones neuronales para llegar a los ganglios sensitivos y establecer la fase de latencia<sup>2</sup>. A pesar de que produce una importante respuesta humoral pro-

tectora, la inmunidad celular juega un papel esencial en la contención del virus en las fases de latencia impidiendo su reactivación. (Figura 1).

El sistema de vigilancia inmunológica funciona gracias a continuas exposiciones al virus tanto exógenas como debidas a la propia situación de latencia. Es conocida la menor incidencia de HZ en adultos que trabajan habitualmente con niños o en la exposición natural al VVZ<sup>3</sup>. Con la edad disminuye la operatividad del sistema inmune al igual que ocurre con las alteraciones patológicas de la inmunidad celular (infección por VIH, neoplasias, tratamientos citotóxicos) lo que provoca un aumento notable de la incidencia de algunas infecciones y entre ellas de HZ.

Por su parte, los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que tienen una progresión de la enfermedad y están en situación grave reciben en ocasiones tratamiento con corticosteroides inhalados e incluso corticosteroides sistémicos durante las exacerbaciones. Este hecho se considera un factor de riesgo espe-

cífico de HZ cuyo odds ratio oscila según diversos estudios entre 1.5 y 3 respecto a los grupos de control sin estos tratamientos.

La vacuna disponible frente a HZ compuesta por la misma cepa vacunal de la varicela, pero con una carga viral superior, induce un refuerzo de la respuesta inmune celular frente al VVZ, en especial los linfocitos T, para evitar así su reactivación.

## Herpes Zóster

El HZ, la infección secundaria producida por el VVZ, ocurre cuando la inmunidad celular específica frente a este virus desciende por debajo de unos niveles que impiden el mantenimiento de la latencia del virus. (FIGURA 2).

Las pruebas científicas disponibles parecen indicar que la inmunidad frente al VVZ se refuerza periódicamente por la exposición al virus salvaje o como consecuencia de una

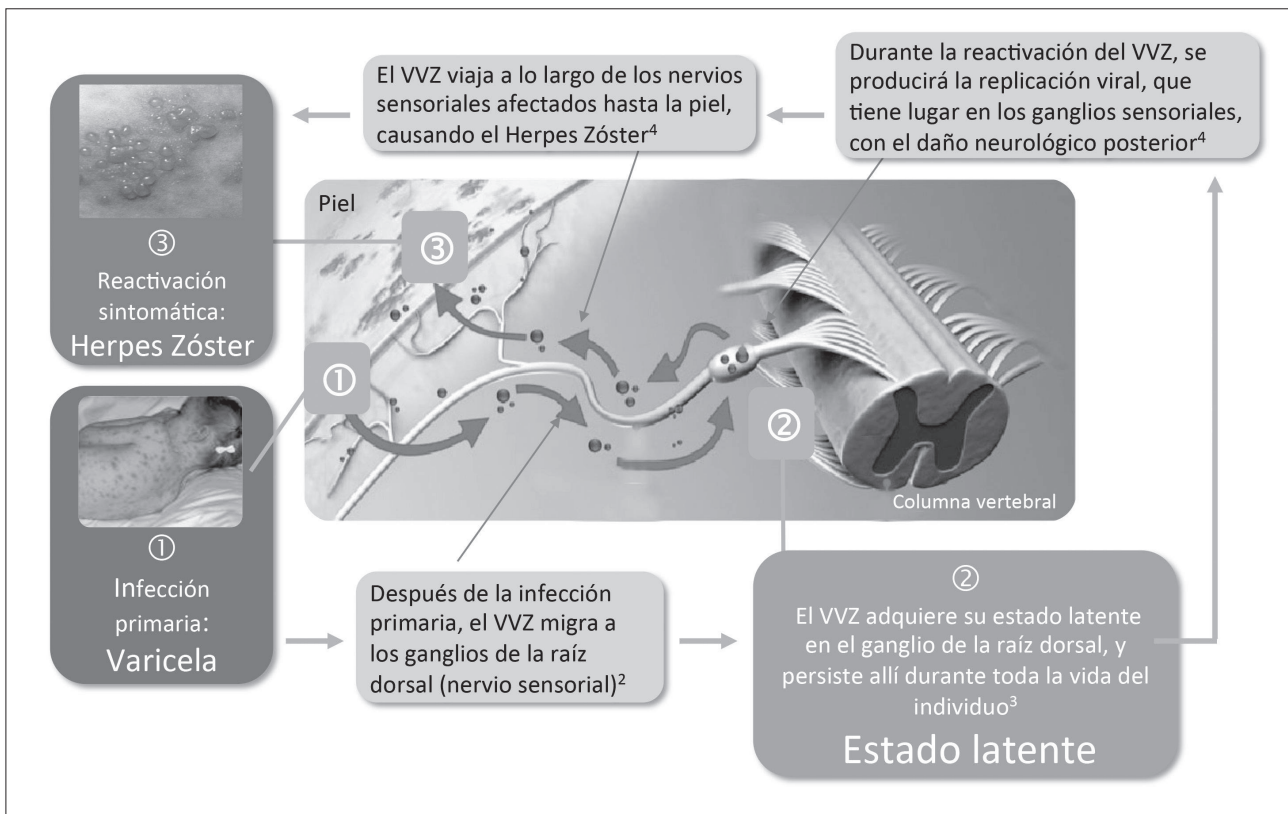


Figura 1. Patogénesis del HZ. De la infección primaria (varicela) a la reactivación sintomática (herpes zóster).

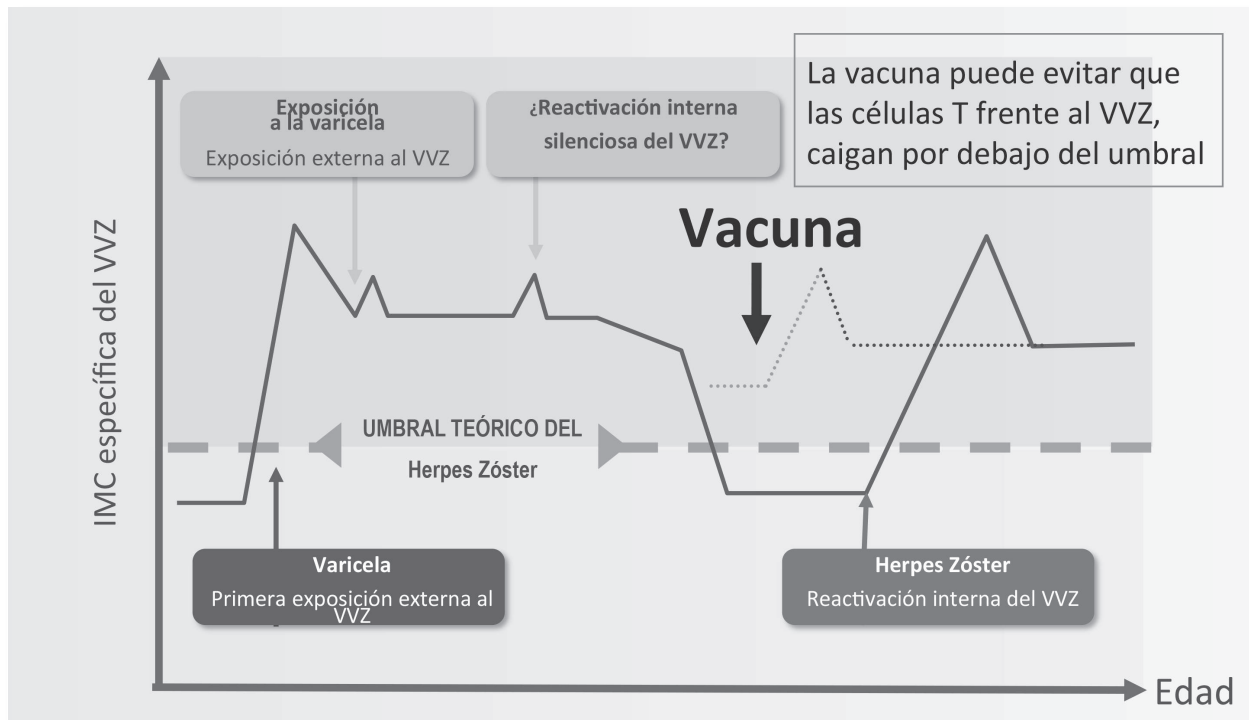


Figura 2. Historia natural de la infección por el virus varicela-zoster. Tomado de referencia 6.

reactivación silenciosa del virus latente que no daría lugar al cuadro clínico de HZ pero reforzaría la inmunidad celular frente a este virus<sup>4</sup>. La aparición de segundos episodios de HZ en un mismo paciente es un hecho bastante infrecuente y reservado casi exclusivamente a enfermos inmunodeprimidos. La reactivación clínica del virus daría lugar a un refuerzo de la inmunidad celular que protegería al individuo que ha padecido la enfermedad frente a la ocurrencia de nuevos episodios en el futuro.

En la reactivación de la infección por el VVZ aparece la lesión cutánea local de característica distribución metamérica. De uno a cuatro días antes existen unos pródromos que varían desde un prurito leve hasta sensación de ardor u hormigueo e incluso dolor intenso constante o intermitente. Este dolor en ocasiones sugiere otros diagnósticos relacionados con su localización (afectación pleural, infarto, colecistitis, apendicitis, hernia discal) y se acompaña de hiperestesia de la piel que rodea la metámera afectada<sup>5</sup>. En la edad pediátrica estas manifestaciones no son tan frecuentes ni intensas.

Las primeras lesiones suelen iniciarse en el punto más cercano al sistema nervioso central, para en días sucesivos ir apareciendo nuevas lesiones siguiendo el trayecto del nervio. Se inician con un exantema maculopapuloso de color rojo o violáceo y rápidamente aparecen las lesiones típicamente herpéticas (vesículas umbilicadas y arracimadas sobre una base eritematosa) con distribución metamérica y unilateral. En 48 a 72 horas las vesículas se vuelven purulentas y en 7 a 10 días evolucionan a costras pardo-amarillentas que pueden persistir durante 2-3 semanas dejando eritema, pigmentación y a veces cicatrices deprimidas<sup>6</sup>. (FIGURA 3).

Aunque el HZ puede afectar a cualquier raíz nerviosa, las localizaciones más prevalentes son: torácica (más del 50% de los casos), cervical (10 a 20%), y territorio del trigémino (15%). La incidencia de HZ del trigémino aumenta con la edad en relación a la de otras localizaciones y constituye un problema relativamente común en los ancianos. Por otra parte, el HZ se presenta con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, siendo en éstos más grave, con mayor tendencia a la diseminación hematológica y a afectación cutánea generalizada.

## Neuralgia postherpética (NPH)

Es la complicación más frecuente del HZ y se caracteriza por dolor persistente en el área afectada. Uno de cada 5 pacientes mantiene dolor a los tres meses del HZ y un 15% lo sigue comunicando a los dos años<sup>7</sup>. La persistencia es mucho más frecuente en las personas ancianas; el 40% aparece en mayores de 70 años y aproximadamente el 65% en los pacientes mayores de 50 años<sup>8</sup>. Se ha relacionado la aparición de NPH con la edad avanzada y la gran intensidad del dolor prodrómico. La incidencia parece ser mayor en mujeres y se invocan factores genéticos que cada día adquieren mayor importancia. También los pacientes inmunodeprimidos, diabéticos, neoplásicos, VIH positivos, y tratados con radioterapia, son candidatos a padecer NPH.

La evolución suele ser muy prolongada y con períodos de remisión, dolor y molestias de gran intensidad, que provocan una grave alteración de la calidad de vida de los pacientes e importantes repercusiones personales, familiares y sociales. No existe por el momento un tratamiento único que mejore completamente el dolor a estos pacientes. Disponemos de gran variedad de opciones analgésicas si bien ninguna es completamente eficaz.

## HZ y calidad de vida

Se ha demostrado una estrecha correlación entre la intensidad del dolor, los índices de calidad de vida y la situación funcional medida según la repercusión sobre las actividades de la vida diaria. Se han utilizado diferentes cuestionarios generales y específicos (Zoster Impact Questionnaire), demostrando todos ellos que la intensidad del dolor y el estado de ansiedad y depresión de los pacientes tienen una clara correlación con la calidad de vida. Autores como Coplan y cols<sup>9</sup> mostraron que existía una buena correlación entre la intensidad del dolor máximo, el deterioro en las actividades de la vida diaria y un empeoramiento en los índices de calidad de vida medidos con los instrumentos EuroQol y SF-36.

## EPOC y comorbilidades

Las comorbilidades son muy frecuentes en la EPOC y pueden comportar problemas en el diagnóstico y el tratamiento. También es posible que algunos tratamientos destinados a las comorbilidades puedan tener un efecto beneficioso sobre el curso de la EPOC. En la actualización de la guía española de la EPOC, GesEPOC, publicada en 2014<sup>10</sup> se señalan las comorbilidades más importantes.



**FIGURA 3.** Aspecto típico del herpes zóster.

El Herpes Zóster (HZ; culebrilla) es causado por el virus de la varicela-zóster (VVZ). El VVZ persiste generalmente de forma asintomática en los ganglios de la raíz dorsal de cualquier persona que haya tenido la varicela, se reactiva de su estado latente, viajando a lo largo de las fibras nerviosas sensoriales, y causando lesiones vesiculares en el dermatoma (área de la piel inervada por el nervio sensorial de un único ganglio de la raíz dorsal) inervado por ese nervio. El HZ se presenta como una erupción dolorosa y unilateral (ocurre en un lado del cuerpo solamente).

El 95-100% de los adultos europeos son seropositivos para el VVZ y por lo tanto se les puede considerar potencialmente en riesgo de desarrollar un HZ.

El VVZ puede residir en estado latente durante varios años o incluso muchas décadas en los ganglios sensoriales, tales como los ganglios de la raíz dorsal y de los nervios craneales

Comorbilidades	Población General	EPOC	Tratamiento
Insuficiencia cardíaca	9%	25%	Mismo tratamiento
Cardiopatía isquémica	3%	9%	Betabloqueantes
ACV	3,2%	9,9%	
Cáncer pulmón		De 2 a 5 veces superior	Diagnóstico precoz
Ansiedad	5,1%	16%	Evitar benzodiacepinas
Depresión	12%	25%	Rehabilitación
Diabetes Mellitus		De 1,5 a 3 veces superior	Control factores de riesgo
Osteoporosis	5%	24%	Bifosfonatos útiles
Hipertensión	34%	40-60%	Mismo tratamiento
SAHS	5%	5%	CPAP
Neumonía		+ con edad, gravedad	Bajo IMC, corticoide
Insuficiencia Renal Crónica	10%	21%	Mismo tratamiento

CPAP: ventilación de la vía aérea con presión positiva continua; IMC: índice de masa corporal

FIGURA 4. Algunas de las comorbilidades más frecuentes de la EPOC. Modificado de referencia 10.

En un estudio llevado a cabo en una área de Madrid<sup>11</sup> con una población de casi 200.000 personas, atendidas por 129 médicos de familia, se observó una prevalencia de EPOC diagnosticada de un 3,2% entre la población mayor de 40 años, con un 90% de los pacientes con comorbilidades asociadas a la EPOC y una media de 4 enfermedades crónicas por paciente. Tras ajustar por edad y sexo, se observó una prevalencia mayor de la esperada de 10 enfermedades crónicas: insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática crónica, asma, arteriosclerosis, osteoporosis, cardiopatía isquémica, ansiedad/depresión, arritmias y obesidad.

En otro estudio de pacientes hospitalizados por agudización de EPOC<sup>12</sup> se empleó el índice de Charlson para cuantificar las comorbilidades y se observó que dicho índice fue un predictor independiente de mortalidad, incluso tras ajustar por edad, función pulmonar y estado funcional general según el índice de Katz. Por último, aunque no se trate de un trabajo original, conviene destacar una reciente revisión en la que se actualizan los conocimientos de las comorbilidades más importantes<sup>13</sup>. Un esquema

de las comorbilidades más frecuentes de la EPOC junto con aspectos diagnósticos y terapéuticos se presenta en la FIGURA 4.

En ninguno de los trabajos citados se menciona la importancia del HZ como comorbilidad de la EPOC que complica la evolución de la enfermedad y altera la calidad de vida del paciente. En espera de datos que permitan incorporar nuevos índices de comorbilidad, la evaluación de la comorbilidad en la EPOC se debe realizar de forma individualizada<sup>10</sup>.

## EPOC y HZ

La prevalencia de la EPOC de grado II a IV de GOLD en España es de 4,4% en población de 40 a 80 años, y se incrementa con la edad llegando a ser el 11,6% en personas de 70 a 80 años, con un 19,7% de los varones y 4,1% de las mujeres<sup>14</sup>. Un interesante estudio<sup>15</sup> muestra que los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de padecer HZ. El seguimiento de grupos de pacientes con EPOC y sin EPOC demostró esta clara diferencia (FIGURA 5).

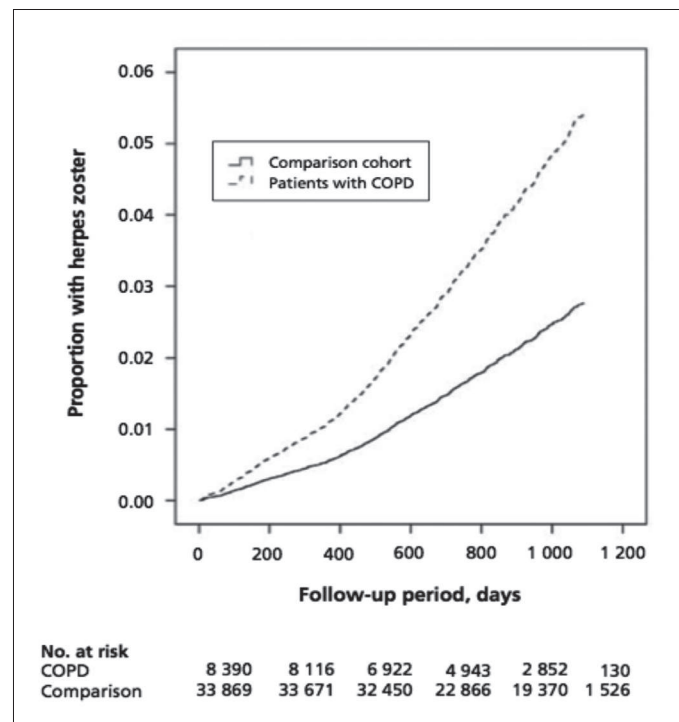


FIGURA 5. HZ en pacientes con EPOC en relación a pacientes no EPOC, seguimiento a 1.200 días. Tomado de referencia 15.

Los pacientes que tomaban regularmente corticosteroides inhalados tenían un HR ajustado de 2,09 de posibilidad de contraer HZ y en caso de tomar corticosteroides orales esta opción se aumentaba hasta 3,00. El cuadro de la FIGURA 6 muestra los datos de estos dos grupos de EPOC.

## Vacuna frente a HZ

La vacuna disponible actualmente en España frente al HZ está compuesta por la misma cepa vacunal de la varicela, la cepa OKA, aunque con una carga viral de 19.400 unidades formadoras de placas (UFP) frente a las 1.350 UFP de la vacuna de la varicela. No contiene mercurio ni timerosal como excipientes. Su mecanismo de acción principal es inducir un refuerzo de la respuesta inmune celular, en especial de los linfocitos T, frente al virus varicela zóster para evitar su reactivación<sup>16</sup>.

La eficacia clínica y seguridad de la vacuna (Zostavax) se analizó en el "Shingles Prevention Study"<sup>17</sup>. La población estudiada fueron 38.546 individuos mayores de 59 años

que habían pasado la varicela o llevaban más de 30 años viviendo en EE.UU., con lo que se consideraba que habían tenido contacto con el virus. Se incluyeron 19.270 en el grupo que recibió la vacuna y 19.276 en el grupo que recibió placebo. Se demostró un descenso de la carga de enfermedad del 61,1% con disminución de la incidencia de NPH en un 66,5%. La incidencia de HZ en el grupo placebo fue de 11,2 casos por 1.000 personas-año y en el grupo vacunado de 5,42 ( $p < 0,001$ ) con una eficacia vacunal global del 51%. Cuando se observa la edad hay diferencia en la eficacia vacunal: 63,9% en el grupo de menores de 70 años frente al 37,6% en los mayores de esta edad ( $p < 0,001$ ). En general la vacuna se toleró bien y los efectos sistémicos y graves fueron muy poco frecuentes y similares, tanto en el grupo que recibió la vacuna como en el que recibió placebo.

Un subestudio<sup>18</sup> de este mismo trabajo incluía a 1.397 pacientes que fueron sometidos a controles inmunológicos, pudo demostrar que la vacunación refuerza de forma importante la inmunidad humoral y celular frente al virus VZ. A las seis semanas los títulos de anticuerpos

se habían doblado en los sujetos vacunados en comparación con los del grupo control, hecho con significación estadística. Estos niveles de inmunidad se mantuvieron a los 3 años de la vacunación. Aunque la duración de la protección tras la vacunación no se conoce por el momento, se han demostrado al menos 4 años de eficacia según los datos de seguimiento del estudio. No se ha establecido por el momento la necesidad de revacunación.

La vacuna aprobada en EE.UU. en 2006 está indicada para la población mayor de 60 años. Posteriormente la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su uso en 2007<sup>19</sup> con una indicación posterior para mayores de 50 años. Por ello debe valorarse desde distintos puntos de vista: epidemiología, morbilidad de la enfermedad, eficacia, coste-efectividad, seguridad y disponibilidad de vacuna. Fuera de nuestro país existen diversas publicaciones que avalan la eficacia y seguridad de esta vacuna frente al HZ, contribuyendo tanto a disminuir la incidencia de HZ y de la NPH, como la carga de enfermedad en personas mayores de 50 años<sup>20-21</sup>. Se recomienda la vacunación

rutinaria de todas las personas mayores de 60 años con una única dosis de vacuna. Las personas que refieran un episodio previo de HZ y las personas con enfermedades crónicas (entre las que está la EPOC) pueden ser vacunadas, a menos que se establezcan contraindicaciones o precauciones. La administración excepcional de dos dosis de vacuna Zostavax en pacientes VIH positivos con un recuento de células T CD4 mayor de 200/ml es suficientemente segura e inmunogénica para la prevención del HZ. En nuestro sistema sanitario algunas comunidades ya financian esta vacuna para pacientes con EPOC grave, con edad entre 60 y 65 años y que reciben corticosteroides inhalados.

En la Unión Europea, como se ha comentado ya, esta vacuna ha sido registrada para la prevención del HZ y de la NPH en personas mayores de 50 años. La Agencia Europea del Medicamento ha considerado que en el grupo de edad de 50 a 59 años la carga de enfermedad es suficientemente elevada como para justificar la indicación. Además, no parece que el beneficio/riesgo sea muy

Grupos de pacientes		Herpes Zóster	Situación de riesgo (personas/año)	Incidencia por cada 1.000 personas/año	HR bruto (IC 95%)	HR ajustado* (IC 95%)	
Edad	50-59	EPOC	44	2.941,47	14,26	1,81 (1,27-2,56)	<b>1,85 (1,27-2,70)</b>
		Grupo control	112	13.089,16	8,56	1,00	<b>1,00</b>
	60-69	EPOC	84	5.269,45	15,94	1,77 (1,38-2,28)	<b>1,65 (1,24-2,20)</b>
		Grupo control	220	23.540,40	9,35	1,00	<b>1,00</b>
	≥ 70	EPOC	193	11.073,02	17,43	2,10 (1,77-2,49)	<b>1,65 (1,24-2,20)</b>
		Grupo control	427	49.688,80	8,60	1,00	<b>1,00</b>
Sin uso de corticoides		209	14.643,74	14,27	1,69 (1,45-1,97)	<b>1,65 (1,43-1,96)</b>	
Pacientes con EPOC	Corticoides inhalados		23	1.251,90	18,37	2,11 (1,39-3,19)	<b>2,09 (1,38-3,16)</b>
	Corticoides orales		89	3.388,80	26,26	3,03 (2,43-3,77)	<b>3,00 (2,40-3,75)</b>
	Comparación		759	82.298,37	8,80	1,00	<b>1,00</b>

FIGURA 6. Los pacientes con EPOC de todas las edades presentaron mayor riesgo de padecer HZ en comparación con el grupo control. Además, los pacientes que toman corticosteroides inhalados y orales tienen mayor posibilidad de contraer HZ. Modificado de referencia 15.

diferente en estas edades que en edades más avanzadas. La vacuna se conserva refrigerada y se administra por vía subcutánea preferiblemente en la región deltoidea. Está contraindicada en la mujer embarazada y en los pacientes con tuberculosis activa no tratada, inmunodeficiencia primaria y adquirida y tratamiento con inmunosupresores. La vacuna puede administrarse de forma concomitante con la vacuna de la gripe inactivada, pero debe evitarse aplicarla simultáneamente con la vacuna neumocócica 23 valente.

Muy recientemente (abril 2015) se comunicaron los resultados de una nueva vacuna<sup>22</sup> en un gran estudio de fase 3 que incluyó a 15.411 personas (7.698 vacunados y 7.713 tratados con placebo) para valorar la eficacia en la reducción del riesgo de padecer HZ. Se trata, a diferencia de la ya comentada vacuna viva atenuada, de una vacuna de subunidades recombinantes adecuada también para inmunodeprimidos, al prevenir el riesgo de la enfermedad resultante de la replicación del virus. La vacuna VZV glicoproteína E se administra con el adyuvante AS01B, antígeno esencial para la replicación viral y la difusión célula a célula. Esta vacuna administrada en dos dosis, obtiene en los grupos vacunados de personas mayores de 50 años una eficacia del 97,2% frente a placebo, y una eficacia similar en los tres grupos de edad, de 50, 60 y mayores de 70 años. Estos resultados favorecen una importante adición a las vacunas para una población que está envejeciendo<sup>23</sup>. La respuesta inmune a esta vacuna HZ/su, cuyos resultados contrastan con los obtenidos previamente con zostavax, podría atribuirse al adyuvante AS01B que aumenta la memoria VZV específica inmune. Por tanto esta nueva vacuna, no disponible todavía en nuestro país, redujo significativamente el riesgo de HZ en adultos de 50 y más años y en general la eficacia se mantuvo similar para los mayores de 70 años, hechos que abren una nueva opción preventiva para HZ.

## BIBLIOGRAFÍA

- Whitley R. Varicella-zoster virus. En Mandell GL, Bennett JE eds. Mandell Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition, vol 2. New York 2000:1581-6.
- Chen JJ, Gershon AA, Li ZS, Lungu O, Gershon MD. Latent and lytic infection of isolated guinea pig enteric ganglion by VZV. *J Med Virol* 2003;70 Suppl 1:S71-8.
- Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or children and protection against herpes zoster in adults: a case control study. *Lancet* 2002;360:678-822.
- Salleras L, Salleras M. Historia natural de la infección por el virus de la varicela zoster. *Vacunas* 2009;10:125-9.
- McCrary ML, Severson J, Tyring SK. Varicella zoster virus. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:1-14.
- Arvin AM. Varicella zoster virus: overview and clinical manifestations. *Semin Dermatol*, 1996;15(2 suppl 1):4-7.
- Van Vijck AJ. The PINE study for epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:219-24.
- Niv D, Maltzman A. Postherpetic Neuralgia: The Never-Ending Challenge. *Pain Practice* 2005;5. Issue 4:327- 40.
- Coplan PM, Schmader K, Nikas A et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the Brief Pain Inventory. *J Pain* 2004;5:344-56.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol* 2014;50(supl 1):1-16.
- García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2013;14:11.
- Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al; Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de Medicina Interna (ESMI) study. *Chest.* 2012;142:1126-33.
- Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM, editores. COPD and Comorbidity. *European Respiratory Society Monograph.* 2013;59. doi: 10.1183/1025448x.erm5913.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-8.
- Yang YW, Chen YH, Wang KH et al. Risk of herpes zoster among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *CMAJ* 2011; 183 (5)
- Documento de Consenso sobre Prevencción de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética. Cisterna R. Editor. Asociación de Microbiología y Salud. Vizcaya 2014.



17. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schader KE, Straus SE, Gelb LD, et al; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
18. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2008;197:825-35.
19. European Medicines Agency. Zostavax: Product information as approved by the CHMP on 13 december 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_information/human/000674/WC500053462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_information/human/000674/WC500053462.pdf).
20. Murray AV, Reinsinger KS, Kerzner B. Safety and tolerability of zoster vaccine in adults >60 years old. *Human Vaccines* 2011;7:11:1130-6.
21. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *Plos Med.* 2023 Apr;10(4):e1001420.
22. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. for the ZOE-50 Study Group  
Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2015; April 28. DOI:10.1056/NEJMoa1501184.
23. Cohen JI. A New Vaccine to Prevent Herpes Zoster. *N Engl J M* 2015; April 28. DOI: 10.1056/NEJMe1505050



## Autoevaluación

1. En el paciente con EPOC la actividad física(indique el hecho no demostrado):
  - a. disminuye la mortalidad
  - b. disminuye el riesgo de ingreso hospitalario
  - c. aumenta significativamente el FEV<sub>1</sub>
  - d. aumenta la densidad mitocondrial
  
2. Entre los siguientes factores condicionantes de la actividad física en el paciente con EPOC, indique el *falso* :
  - a. Edad, sexo, comorbilidad peso corporal
  - b. Flujo medio (25-75) inferior al 50% de su teórico
  - c. Hiperinflación dinámica
  - d. Perfil depresivo reactivo
  
3. En relación con los sonidos y en particular los respiratorios(indique la frase falsa):
  - a. Cuanto mayor es la densidad del medio más rápida es la propagación del sonido
  - b. Las características del sonido respiratorio normal dependen de la localización
  - c. Las sibilancias pueden contener varias componentes de frecuencia senoidal
  - d. Los roncus son sibilancias de más baja frecuencia
  - e. Los estertores son ruidos adventicios discontinuos, sin carácter musical, de corta duración y explosivos
  
4. La posible relación del síndrome de apneas nocturnas durante el sueño (SAHS) y el cáncer se apoya sobre todas menos una de las observaciones siguientes; señálela:
  - a. El SAHS puede producir inflamación y estrés oxidativo sistémico y tisular
  - b. Inflamación, estrés oxidativo e hipoxia son tres factores relacionados con la incidencia y malignidad tumoral
  - c. La inflamación y el estrés oxidativo pueden contribuir a una remodelación celular y a dañar las cadenas de ADN
  - d. La hipoxia se relaciona con un peor pronóstico de los tumores sólidos
  - e. Pero la asociación de la gravedad del SAHS con la incidencia es más clara que con la mortalidad
  
5. Los siguientes procesos han demostrado conllevar un aumento del riesgo relativo de padecer tuberculosis en comparación con el individuo sano. Ordénelos según la intensidad del aumento de mayor (1) a menor(5)
  - a. Neoplasias sólidas
  - b. Silicosis
  - c. Infección por VIH
  - d. Sida
  - e. Neoplasias hematológicas
  
6. La reacción en cadena de la polimerasa (tec. Genexpert) debe usarse para la detección de M.Tuberculosis en muestras clínicas. De las afirmaciones siguientes sobre sus características, hay una falsa. Indíquela
  - a. requiere 24 h para obtener un resultado
  - b. puede aportar un diagnóstico de certeza
  - c. informa, además, sobre la resistencia a la rifampicina
  - d. es mucho más sensible que la baciloscopia
  - e. es la técnica de elección en la tuberculosis paucibacilar
  
7. Todos los siguientes fármacos tuberculostáticos pueden producir efectos tóxicos. Ordénelos de mayor a menor según la intensidad de su toxicidad.
  - a. Isoniazida
  - b. Etambutol
  - c. Rifampicina
  - d. Fluoroquinol
  - e. Pirazinamida

8. Diga que sentencia es **falsa** respecto a la identificación en individuos con síndrome de solapamiento entre asma y EPOC :
- a. elevación de la interleucina-6,
  - b. elevación de la proteína C reactiva,
  - c. aumento del factor de necrosis tumoral  $\alpha$
  - d. elevación de la proteína A del surfactante,
  - e. aumento de los niveles plasmáticos del receptor soluble de los productos finales de la glicación avanzada.
9. Para el diagnóstico del fenotipo mixto Asma-EPOC (GesEPOC), un grupo de expertos ha consensuado criterios mayores. ¿Cuál de los citados no lo es ?
- a. prueba broncodilatadora muy positiva
  - b. aumento del FEV1  $\geq 15\%$  y  $\geq 400$  ml respecto al valor basal
  - c. eosinofilia en esputo
  - d. antecedentes personales de asma (antecedentes previos a los 40 años)
  - e. IgE total elevada
10. ¿Qué características permiten sospechar la existencia de asma en un paciente con EPOC?
- a) comienzo de los síntomas antes de los 40 años de edad
  - b. diagnóstico previo de asma bronquial
  - c. antecedentes familiares de asma
  - d. amplia variabilidad en la intensidad de los síntomas
  - e. existencia de sintomatología nocturna
  - f. Todos los anteriores son ciertos
11. ¿Qué beneficio **NO** se espera obtener con la vacuna frente al Herpes Zóster en los pacientes con EPOC?
- a. Disminuir la mortalidad por EPOC
  - b. Evitar ingresos hospitalarios
  - c. Disminuir el número de consultas por EPOC
  - d. Evitar descompensaciones y pérdida de calidad de vida
12. Sobre la vacunación contra el Herpes Zóster señale la afirmación **INCORRECTA**:
- a. En pacientes crónicos la eficacia vacunal es similar a la de pacientes sin patología crónica
  - b. La vacuna refuerza la inmunidad celular que se ve disminuida de forma fisiológica con la edad a partir de los 50 años
  - c. El objetivo de la vacunación es reducir la incidencia de herpes zóster
  - d. La vacuna no aporta beneficio a los grupos de edad de 50 a 60 años
13. ¿Qué **NO** es cierto respecto a la causa de herpes zóster en la EPOC?
- a. Las alteraciones inmunológicas incrementan el riesgo de HZ
  - b. El uso de corticosteroides inhalados aumenta la susceptibilidad al HZ
  - c. Los pacientes con EPOC de mayor edad son más susceptibles al HZ
  - d. Los corticosteroides orales incrementan significativamente la susceptibilidad al HZ



## RESPUESTAS de la Autoevaluación

1. c. *aumenta significativamente el FEV<sub>1</sub>*
2. b. *Flujo medio (25-75) inferior al 50% de su teórico*
3. a. *Cuanto mayor es la densidad del medio más rápida es la propagación del sonido*
4. e. *Pero la asociación de la gravedad del SAHS con la incidencia es más clara que con la mortalidad*
5. a-3, b-4, c-2, d-1, e-5
6. a. *requiere 24 h para obtener un resultado*
7. a(3), b(5), c(4), d(2), e(1)
8. e. *aumento de los niveles plasmáticos del receptor soluble de los productos finales de la glicación avanzada.*
9. e. *IgE total elevada*
10. f. *Todos los anteriores son ciertos*
11. a. *Disminuir la mortalidad por EPOC*
12. d. *La vacuna no aporta beneficio a los grupos de edad de 50 a 60 años*
13. c. *Los pacientes con EPOC de mayor edad son más susceptibles al HZ*

## Instrucciones para los autores

Medicina Respiratoria es una publicación periódica, independiente y especializada, escrita en Castellano, dirigida principalmente a neumólogos y otros especialistas con interés prioritario en el ámbito de la neumología. Tiene como objetivos la formación continuada y la difusión de conocimientos científicos de interés clínico y profesional relacionados con la neumología. La revista publica artículos cuyo estilo y alcance deben ser los de una revisión selectiva, que refleje el estado conceptual y las opiniones actuales sobre los aspectos más relevantes del tema escogido. El texto debe apoyarse en y referirse a bibliografía seleccionada, no exhaustiva.

### Normas de publicación

Las Instrucciones para los Autores están en consonancia con los requisitos uniformados propuestos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1991; 324: 424-8) y *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (N Engl J Med 1997; 336: 309-15).

Las revisiones a publicar en Medicina Respiratoria serán encargadas por los directores u otros miembros del comité editorial. No obstante, la participación espontánea que satisfaga los requisitos y estilo de la revista será considerada con especial atención por su comité editorial. Los interesados en contribuir con un manuscrito deberán antes enviar su propuesta a la editorial de la revista. La propuesta debe incluir una descripción breve del objetivo y el método de la revisión que se pretende. Los manuscritos se presentarán en la forma más atractiva e inteligible, con intención de llegar a todos los lectores. En ocasiones resultará inevitable tratar temas de interés restringido, pero es deseable que los temas sean de interés general.

Los manuscritos enviados a Medicina Respiratoria deberán ser originales y no encontrarse bajo consideración simul-

tánea por otra revista. En caso de que exista, los autores deberán señalar su dependencia comercial, financiera o institucional en relación con el tema objeto de revisión. La opinión expresada por los autores no refleja necesariamente la opinión de la Dirección de Medicina Respiratoria. Todo material publicado, incluidas figuras y tablas, debe estar libre de *copyright* o acompañado de las autorizaciones correspondientes, y no es responsabilidad editorial la verificación de este punto.

### Características del Manuscrito

Los manuscritos se publicarán en castellano. Especificarán el título y título resumido. Se acompañarán de resumen y de 3 ó 4 palabras clave. Preferentemente, irán firmados por un solo autor y, en cualquier caso, las personas listadas como autores serán aquellas que de forma sustancial y directa hayan contribuido a la concepción, diseño y desarrollo del trabajo, por lo que su número deberá restringirse al mínimo posible. La dirección para correspondencia será la del autor principal.

Todos los manuscritos deberán enviarse en papel y soporte electrónico (Word, sobre diskette o CD) con las páginas numeradas e identificadas con título abreviado. Se revisarán por el comité editorial y, si fuera necesario, sufrirán modificaciones menores de forma, en consonancia con el estilo de la revista. Si existen fuentes de financiación, éstas deben especificarse.

La primera página contendrá el título y, el nombre del autor, su afiliación y dirección para correspondencia, incluido el correo-e y las fuentes de financiación si las hubiera. En la parte inferior de la página se especificará el título abreviado propuesto y las palabras clave. **La segunda contendrá el resumen, que deberá ser una breve explicación del contenido de la revisión, en menos de 200 palabras**

**(1.500 - 1.800 espacios), entendible sin recurrir al texto.** Los artículos se dividirán en las secciones que el autor considere oportuno, de manera que el artículo se desarrolle de una forma atractiva y fácilmente legible.

La longitud máxima del texto será en torno a **15-16 hojas Din A4** (sin contar las dos primeras páginas, las figuras, tablas, leyendas y bibliografía), escritas en Arial, cuerpo 12 (aproximadamente 20.000 espacios), a doble espacio (interlineado 2), y con un margen de 25 mm en ambos lados. Las abreviaturas y nombres inusuales deben describirse en su primera aparición en el texto. En beneficio de los lectores se deberá reducir su número al mínimo indispensable.

Las referencias bibliográficas, con un máximo aconsejable de 50, se citarán y numerarán según el **orden consecutivo de aparición** en el texto e incluirán el nombre de los primeros tres autores seguidos de *et al.*, o de **todos ellos si no fueran más de seis**. Las citas deben incluir el título completo y la fuente de información. El nombre de las revistas, libros y publicaciones electrónicas se abreviará como en el *Index Medicus*. El material no publicado o las experiencias personales no publicadas no deben citarse. Los artículos aceptados para su publicación, pero aún no publicados, deben aparecer con el nombre de la revista receptora seguido

de la expresión (en prensa). La exactitud de las citas es responsabilidad de los autores.

Las **figuras y tablas** deberán ser originales y se citarán en el texto según orden de aparición. Es deseable que su número no pase de seis. Se les asignará un número (arábigo si se trata de una figura o romano si se trata de una tabla). Las figuras deben ser de calidad y estar adecuadamente dibujadas o fotografiadas. También se aceptarán figuras en formato electrónico. Una sola copia de cada imagen es suficiente. Se publicarán en blanco y negro, y podrán ser agrupadas, reducidas o incluso suprimidas, según consideración editorial. Para cada figura o tabla se enviará una breve leyenda conjuntamente en una hoja para tal fin.

## Envío del manuscrito

Los manuscrito se deben enviar en formato electrónico a: **[jsanchis@santpau.es](mailto:jsanchis@santpau.es)** o a **[jlviejo4@gmail.com](mailto:jlviejo4@gmail.com)** director y secretario de la publicación respectivamente.

El envío y subsiguiente publicación de un artículo en Medicina Respiratoria implican la cesión de su Copyright a la propiedad de la revista, con el derecho exclusivo a su reproducción en cualquier forma.