

Manual de
**Neumología
Clínica**

Segunda Edición



Manual de

Neumología Clínica

Segunda Edición

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© NEUMOMADRID. Príncipe de Vergara, 112. 28002 Madrid

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-8473-754-4

Depósito Legal: M-18790-2009

Manual de

Neumología Clínica

Segunda Edición

Editores:

Javier de Miguel Díez
Rodolfo Álvarez-Sala Walther





Índice de autores

Carlos Almonacid Sánchez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Carlos José Álvarez Martínez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

María Dolores Álvaro Álvarez

Servicio de Neumología. Hospital de Móstoles. Madrid

Rodolfo Álvarez-Sala Walther

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

José Luis Álvarez-Sala Walther

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Julio Ancochea Bermúdez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Javier Aspa Marco

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

María Isabel Barrio Gómez de Agüero

Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

María Jesús Buendía García

Servicio de Neumología. Hospital Infanta Leonor. Madrid

Paloma Caballero Sánchez-Robles

Servicio de Radiología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Myriam Calle Rubio

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Luis Callol Sánchez

Dirección de Sanidad. Ejército del Aire. Madrid

Felipe Canseco González

Servicio de Neumología. Hospital Príncipe de Asturias. Madrid

Álvaro Casanova Espinosa

Servicio de Neumología. Hospital del Henares. Madrid

María Jesús Chillón Martín

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Carolina Cisneros Serrano

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Prudencio Díaz-Agero Álvarez

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

María Josefa Díaz de Atauri y Rodríguez de los Ríos

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Salvador Díaz Lobato

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

José Ramón Donado Uña

Servicio de Neumología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid

José María Echave-Sustaeta

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Jaime Fernández Bujarrabal Villoslada

Servicio de Neumología. Hospital Canto Blanco. Madrid

Javier Flandes Aldeyturriaga

Servicio de Neumología. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Susana Flórez Martín

Servicio de Neumología. Hospital Severo Ochoa. Madrid

Cristina López García-Gallo

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

José Luis García-Satué

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Francisco García Río

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

José Gallardo Carrasco

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Javier Ignacio Gaudó Navarro.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Rosa Girón Moreno

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Luis Gómez Carrera

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

María Jesús Gómez Nebreda

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

Javier Gómez de Terreros Sánchez

Servicio de Neumología. Hospital Central de la Defensa. Madrid

Federico González Aragonese

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Fulgencio González Garrido

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Nicolás González Mangado

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

José Ignacio de Granda Orive

Servicio de Neumología. Hospital General de la Defensa. Madrid

Mercedes Izquierdo Patrón

Servicio de Neumología. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid

Beatriz Jara Chinarro

Servicio de Neumología. Hospital Infanta Cristina. Madrid

José Javier Jareño Esteban

Servicio de Neumología. Hospital General de la Defensa. Madrid

David Jiménez de Castro

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Carlos Andrés Jiménez Ruiz

Unidad Especializada en Tabaquismo. Comunidad de Madrid. Madrid

María Antonia Juretschke Moragues

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

María Jesús Linares Asensio

Servicio de Neumología. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid

Antolín López Viña

Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Puerta de Hierro. Madrid

Ángel López Encuentra

Servicio Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Pilar de Lucas Ramos

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Luis Máiz Carro

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

José Luis Martín de Nicolás Serrahima

Servicio Cirugía Torácica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Sagrario Mayoralas Alises

Servicio de Neumología. Hospital Moncloa. Madrid

Javier de Miguel Díez

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid

Nicolás Moreno Mata

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid

Ignacio Muguruza Trueba

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Pilar Navío Martín

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Asunción Nieto Barbero

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Bárbara Steen

Servicio de Neumología. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid

Alicia de Pablo Gafas

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Germán Peces-Barba Romero

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Esteban Pérez Rodríguez

Serviciode Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

María Asunción Perpiñá Ferri

Servicio de Neumología. Hospital Severo Ochoa. Madrid

Concepción Prados Sánchez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Luis Puente Maestu

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Yat-Wah Pun Tam

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Olga Rajas Naranjo

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

María Teresa Ramírez Prieto

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Ángela Ramos Pinedo

Servicio de Neumología. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid

Pilar Resano Barrio

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

José Miguel Rodríguez González-Moro

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Juan Luis Rodríguez Hermosa

Servicio de Neumología. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid

María Jesús Rodríguez Nieto

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Adolfo Sequeiros González

Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid

José Antonio Serrano Iglesias

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Carlos María Simón Adiego

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Segismundo Solano Reina

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Antonio Sueiro Bendito

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Piedad Ussetti Gil

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Carlos Villasante Fernández-Montes

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Victoria Villena Garrido

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Enrique Zamora García

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

José Julio Zapatero Gaviria

Servicio de Cirugía Torácica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Índice general

1. Semiología respiratoria	
L. Gómez Carrera, J. Fernández Bujarrabal, F. Canseco, J. Gómez de Terreros Sánchez	13
2. Técnicas de imagen	
P. Caballero Sánchez-Robles, M.D. Álvaro Álvarez, P. Díaz-Agero Álvarez, R. Álvarez-Sala Walther	27
3. Exploración funcional respiratoria	
L. Puente Maestu, F. García Río, G. Peces-Barba, N. González Mangado	41
4. Broncoscopia	
A. de Pablo Gafas, J.L. García-Satué, J. Flandes Aldeyturriaga, P. Navío Martín	57
5. Tabaquismo	
S. Solano Reina, J.I. de Granda Orive, C.A. Jiménez Ruiz, S. Florez Martín	73
6. Insuficiencia respiratoria crónica	
M ^a J. Rodríguez Nieto, P. Resano Barrio, J.M. Rodríguez González-Moro, P. de Lucas Ramos	87
7. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
J. de Miguel Díez, M. J. Chillón Martín, M. J. Buendía García, J.M. Echave-Sustaeta	101
8. Asma	
C. Cisneros Serrano, A. López Viña, M.T. Ramírez Prieto, C. Almonacid Sánchez ...	117
9. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño	
S. Díaz Lobato, S. Mayoralas Alises, E. Zamora, M.J. Díaz de Atauri	133
10. Enfermedades pulmonares intersticiales. Conceptos generales y clasificación	
J.J. Jareño Esteban, M.J. Linares Asensio, J.I. Gaudó Navarro, A. Sueiro Bendito	149
11. Neumonía	
C.J. Álvarez Martínez, Á. Casanova Espinosa, J.R. Donado Uña, M ^a A. Perpiñá Ferri	179

12. Tuberculosis	
J. Gallardo Carrasco, Á. Ramos Pinedo, B. Jara Chinarro, J. Ancochea Bermúdez . . .	193
13. Infecciones respiratorias en el paciente inmunosuprimido	
O. Rajas Naranjo, J. Aspa Marco, P. Usetti Gil, C. García-Gallo	213
14. Fibrosis quística	
L. Máiz Carro, R. Girón Moreno, M.I. Barrio Gómez de Agüero, A. Sequeiros González,	233
15. Bronquiectasias no-fibrosis quística	
C. Prados Sánchez, M ^a .A. Juretschke Moragues, J.A. Serrano Iglesias, C. Villasante Fernández-Montes	249
16. Nódulo pulmonar solitario	
J.L. Rodríguez Hermosa, M. Calle Rubio, M.J. Gómez Nebreda, J.L. Álvarez-Sala Walther	257
17. Carcinoma broncogénico	
A. López Encuentra, L. Callol Sánchez, J.L. Martín de Nicolás Serrahima, N. Moreno Mata	267
18. Enfermedades de la pleura	
V. Villena Garrido, E. Pérez Rodríguez, B. Steen, Y-W Pun	287
19. Enfermedad tromboembólica venosa	
F. González Garrido, D. Jiménez de Castro, M. Izquierdo Patron, A. Nieto Barbero	301
20. Patología mediastínica	
F. González Aragonese, I. Muguruza Trueba, C.M. Simón Adiego, J.J. Zapatero Gavía	323

Capítulo 1

Semiología respiratoria

L. Gómez Carrera, J. Fernández Bujarrabal,
F. Canseco, J. Gómez de Terreros Sánchez

Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

El diagnóstico de las enfermedades del aparato respiratorio, se inicia, como en cualquier otra especialidad, por una historia clínica seguida por un examen físico. Los pacientes suelen acudir a la consulta del neumólogo por tener síntomas respiratorios o presentar alguna alteración en una radiografía del tórax. Los síntomas más frecuentes son la tos, con o sin expectoración, la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis. No hay que olvidar nunca en la anamnesis recoger los antecedentes personales y familiares del enfermo, que nos pueden dar datos importantes para orientar el diagnóstico. Finalmente, siempre se debe realizar una completa exploración física del paciente para descubrir todos los posibles signos objetivos de enfermedad respiratoria.

Anamnesis y exploración física son las claves que dirigirán el proceso diagnóstico con un uso racional de las diferentes pruebas diagnósticas disponibles.

SEMIOLOGÍA CLÍNICA

Como en cualquier otra especialidad, una historia clínica detallada y un examen físico cuidadoso son la base de una aproxi-

mación lógica al diagnóstico de las enfermedades del aparato respiratorio. En general, un paciente acude a la consulta del neumólogo por tener síntomas respiratorios o presentar alguna alteración en una radiografía del tórax. El proceso diagnóstico se debe iniciar con una meticulosa y detallada anamnesis que recogerá los antecedentes personales y familiares del enfermo y los síntomas que refiere el paciente de forma subjetiva. Además, se debe realizar una completa exploración física del paciente para descubrir todos los posibles signos objetivos de enfermedad respiratoria.

Anamnesis y exploración física son las claves que dirigirán el proceso diagnóstico con un uso racional de las diferentes pruebas diagnósticas disponibles.

ANAMNESIS (TABLA I)

Antecedentes personales

En la historia clínica siempre se deben recoger los antecedentes familiares, ya que nos pueden orientar hacia algunas enfermedades genéticas (fibrosis quística, déficit de alfa-1-antitripsina...) o con un componente familiar (atopia, asma) o incluso en determinadas enfermedades infeccio-

TABLA 1. Anamnesis.

A. Antecedentes familiares
- Enfermedades hereditarias
- Enfermedades infecciosas
- Atopia y asma
B. Antecedentes personales
- Alergias medicamentosas y a otros alérgenos
- Intervenciones quirúrgicas y otras enfermedades
- Hábitos tóxicos
- Tabaco
- Alcohol
- Drogas
- Historia laboral
- Características de la vivienda
- Contacto con animales
- Fármacos
- Vacunación BCG
C. Síntomas
- Síntomas respiratorios
- Síntomas generales
- Otros síntomas

sas en las que ha podido existir un contagio familiar (TBC).

También es imprescindible conocer los antecedentes personales del enfermo. Siempre se debe preguntar por los hábitos tóxicos, fundamentalmente por el consumo de tabaco, intentando conocer la duración del hábito y el número de cigarrillos fumados, pero también el consumo de alcohol y otras drogas. La historia laboral es también clave en algunas enfermedades de origen profesional. Conocer las características de la vivienda habitual y el posible contacto con animales también es importante. Asimismo, se debe preguntar por viajes realizados recientemente. También se debe conocer la sensibilidad a medicamentos u otros alérgenos.

Síntomas respiratorios

Los síntomas más frecuentes de enfermedad respiratoria son tos, expectoración,

disnea, hemoptisis y dolor torácico. Muchos pacientes también acuden a la consulta del neumólogo refiriendo síntomas relacionados con el sueño, como ronquido, apneas nocturnas y somnolencia durante el día. Muchas veces, además de síntomas propios de aparato respiratorio, pueden aparecer síntomas generales, como fiebre, anorexia, pérdida de peso y también otros síntomas que, aunque no sean propiamente respiratorios, pueden tener importancia en muchas enfermedades respiratorias (edemas, disfonía...).

Siempre hay que dar a los pacientes la posibilidad de que nos cuenten cualquier otro síntoma que hayan notado y es obligatorio, por tanto, realizar una anamnesis por aparatos.

Tos

La tos es uno de los mecanismos de defensa del aparato respiratorio dirigido a proteger contra la inhalación de sustancias y partículas nocivas y liberar las vías respiratorias del exceso de secreciones. En general es un acto reflejo, aunque también puede ser voluntario. Consiste en una brusca expulsión de aire a gran velocidad desde la región subglótica hasta el exterior de la boca, acompañada de un sonido característico⁽¹⁾. Esta espiración brusca de aire se produce en dos fases, una inicial contra glotis cerrada (fase compresiva) seguida de la apertura de la glotis y la continuación de la espiración (fase expulsiva)⁽²⁾. Para que la tos sea efectiva se requiere una glotis funcionando, una correcta permeabilidad de las vías aéreas y una inspiración y espiración normales⁽³⁾. La tos se considera patológica si es excesiva, no apropiada o si produce expectoración.

La tos es uno de los síntomas más frecuentes de las enfermedades respiratorias; puede aparecer en una gran variedad de procesos, por lo que es un síntoma inespecífico⁽⁴⁾. Pero nunca debe infravalorarse la tos, aunque sea el síntoma único de consulta^(5,6).

Además, la tos puede ser causa de numerosas complicaciones⁽⁴⁾ que incluyen alteraciones cardiovasculares (arritmias, desplazamientos catéteres intravasculares), neurológicas (síncope, cefaleas, embolismos aéreos cerebrales), musculoesqueléticas (fracturas costales, rotura fibras musculares), gastrointestinales (perforación esofágica) e incluso respiratorias (neumomediastino, pneumotórax, enfisema subcutáneo, pneumoperitoneo)⁽²⁾.

Sobre el síntoma de la tos siempre hay que investigar su evolución en el tiempo, si es productiva o no y las características de la expectoración, los factores que la provocan y su asociación con otros síntomas.

Clínicamente es útil clasificar la tos en aguda o crónica. Se considera tos aguda aquella que tiene una duración menor a tres semanas⁽⁷⁾. La causa más frecuente de tos aguda son las infecciones respiratorias, generalmente víricas, del tracto respiratorio superior, pero también se asocia a otras infecciones más graves, como neumonías, e incluso potencialmente mortales, como la enfermedad tromboembólica y el edema pulmonar^(6,8). La tos crónica es la que dura más de tres semanas⁽⁷⁾. Su etiología puede ser muy variada, aunque en la mayor parte de los casos suele deberse a bronquitis crónica, asma, goteo retronasal o reflujo gastroesofágico, que pueden ser la causa de más del 90% de los casos de tos crónica. Además, en muchas ocasiones la tos es producida por una combinación de dos o incluso tres etiologías⁽⁹⁾. Otras causas de tos crónica son las bronquiectasias, en las que se asocia abundante expectoración, fármacos, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, enfermedades parenquimatosas pulmonares, cuerpos extraños en la vía aérea y la tos psicógena, que siempre debe ser un diagnóstico de exclusión⁽⁸⁾.

El ritmo de tos a lo largo del día a veces también puede dar pistas sobre la posible etiología, la tos de predominio nocturno

se suele asociar a goteo postnatal, asma o fallo ventricular izquierdo, mientras que la tos matutina aparece más frecuentemente en bronquiectasias y bronquitis crónica⁽⁵⁾.

Siempre hay que investigar síntomas asociados: la fiebre puede deberse a neumonía o tuberculosis; si aparece ronquera hay que pensar en procesos laríngeos; si aparece con la ingesta nos hará pensar en posibles aspiraciones; si se acompaña de hemoptisis hay que descartar cáncer de pulmón y tuberculosis⁽¹⁰⁾.

En un 20% de los casos no se puede encontrar ninguna causa de tos y entonces se clasifica la tos como idiopática.

Expectoración

La expectoración es el material que se expulsa por la boca, desde el tracto respiratorio inferior, por medio de la tos. Muchas veces este material puede mezclarse con la saliva y debe diferenciarse también de la expulsión de contenido gástrico. Muchas veces los pacientes no son capaces de expulsarlo y lo degluten, dando por tanto la impresión de que no tienen expectoración.

Se deben recoger datos sobre su inicio, duración, cantidad y distribución horaria y también sobre su color, su olor y consistencia, y sobre cualquier contenido sólido que pueda incluir^(1,7).

En general no es frecuente que se expectoren más de 50 ml al día. Cantidades mayores se pueden ver en bronquiectasias, fibrosis quística y algunos abscesos pulmonares. El carcinoma bronquioloalveolar también produce ocasionalmente una expectoración muy copiosa.

Es muy importante el aspecto macroscópico del esputo. El esputo, de aspecto mucoso tiene un color incoloro o blanco, con una consistencia gelatinosa y generalmente está producido por fenómenos irritativos de las vías aéreas, bronquitis crónica o infecciones víricas; raramente es una

manifestación del carcinoma bronquioloalveolar.

El esputo purulento que tiene un color verde, amarillo o a veces marrón es expresión de un proceso inflamatorio. El color verde, provocado por el pigmento verdoperoxidasa, indica presencia de pus, generalmente por una infección bacteriana. El esputo amarillento puede deberse al pus, pero también a una alta concentración de eosinófilos en casos de asma. El color marrón aparece también en infecciones, típicamente en las producidas por hongos⁽⁷⁾.

El esputo con aspecto herrumbroso, por contenido en sangre modificada, aparece en neumonías neumocócicas y ocasionalmente en el edema de pulmón. A veces el esputo tiene color negro por contener carbón, como sucede en los mineros del carbón, y en fumadores puede tener una coloración grisácea.

El esputo puede contener secreciones tan viscosas y espesas que formen tapones e incluso moldes bronquiales, como sucede en algunos casos de asma y aspergilosis broncopulmonar alérgica. Ocasionalmente pueden aparecer sustancias sólidas en el esputo que incluyen cuerpos extraños, material tumoral necrosado o material calcificado (adenopatías calcificadas que erosionan la pared bronquial, la atraviesan y llegan a la luz).

El olor fétido del esputo debe hacer sospechar infección por gérmenes anaerobios, generalmente en bronquiectasias, absceso pulmonar o empiema.

Disnea

Es uno de los síntomas más frecuentes en la consulta del neumólogo. Se define como una sensación subjetiva de dificultad en la respiración⁽¹¹⁾, que engloba una amplia variedad de sensaciones experimentadas por los pacientes. Al ser una experiencia subjetiva, en su desarrollo se implican no sólo factores orgánicos, sino también emocionales.

Los mecanismos patogénicos que operan en la disnea son multifactoriales y actúan en diferente grado en las distintas enfermedades que producen disnea. Estos mecanismos patogénicos (Tabla 2) se pueden resumir en: sensación de esfuerzo respiratorio, desequilibrio entre trabajo respiratorio y ventilación, estimulación de los mecanorreceptores y activación de los quimiorreceptores⁽¹²⁾.

La evaluación clínica de la disnea es, a veces, un problema difícil debido a su carácter subjetivo, a la falta de correlación entre el síntoma y la gravedad del proceso que la desencadena y a los múltiples procesos que la pueden causar. Es imprescindible conocer la forma de presentación (aguda, subaguda, crónica) e instauración (brusca, progresiva), la frecuencia e intensidad de la misma, los factores precipitantes y la posición corporal en que se manifiesta⁽⁵⁾.

La disnea aguda, que aparece en el transcurso de minutos a horas, suele deberse a un número limitado de patología (Tabla 3) y puede necesitar asistencia médica urgente y a menudo requiere hospitalización. La disnea que se desarrolla en horas o en unos pocos días puede deberse a neumonía, asma, derrame pleural, insuficiencia cardíaca o atelectasia⁽⁷⁾. La disnea crónica tiene un número de causas mucho más amplio (Tabla 4). Las más frecuentes son: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedad pulmonar intersticial y cardiopatía⁽¹⁴⁾.

Es importante conocer también si la disnea tiene variaciones a lo largo del día ya que nos puede orientar hacia ciertas patologías. La disnea que ocurre durante la noche, sobre todo si se escuchan sibilancias, suele deberse a asma, también en el reflujo gastroesofágico puede ser causa de disnea nocturna. Si aparece en horario de trabajo podremos pensar en asma de origen ocupacional y si lo hace tras el ejercicio consideraremos el asma de esfuerzo.

TABLA 2. Mecanismos patogénicos de la disnea.

- Sensación de esfuerzo respiratorio
- Desequilibrio entre trabajo respiratorio y el volumen ventilatorio
- Estimulación de mecanorreceptores
- Activación de quimiorreceptores

TABLA 3. Causas más frecuentes de disnea aguda.

- Respiratorias
- Asma
- Neumonía
- Neumotórax
- Tromboembolismo pulmonar
- Edema pulmonar no cardiogénico
- Aspiración de cuerpo extraño
- Atelectasia
- Traumatismo torácico
- No respiratorias
- Edema agudo de pulmón
- Ansiedad con hiperventilación
- Acidosis metabólica
- Hemorragia aguda extrapulmonar

TABLA 4. Causas más frecuentes de disnea crónica.

- **Respiratorias**
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Asma
 - Enfermedad pulmonar alveolointersticial difusa
 - Bronquiectasias
 - Neoplasias
 - Derrame pleural crónico
 - Fibrosis pleural
 - Hipertensión pulmonar
 - Tromboembolismo pulmonar crónico
 - Alteraciones de la pared torácica
- **No respiratorias**
 - Insuficiencia cardíaca
 - Obesidad
 - Disfunción tiroidea
 - Anemia
 - Neuropatías
 - Ansiedad/depresión

La relación de la disnea con la posición del cuerpo también es un dato a valorar. La ortopnea, que es la disnea que aparece en decúbito, suele deberse a fallo ventricular izquierdo y a disfunción diafragmática. La platipnea, disnea que aparece en posición erguida y mejora con el decúbito, es característica de la cirrosis hepática con *shunt* arteriovenoso pulmonar y de los *shunt* interauriculares⁽¹⁵⁾. La trepopnea, disnea que aparece al adoptar una determinada posición lateral, se suele deber a enfermedades pleuropulmonares unilaterales.

También hay que tener en cuenta otros síntomas que aparecen de forma concomitante a la disnea. Así, la fiebre nos debe hacer pensar en una infección respiratoria; si se acompaña de dolor torácico de aparición brusca pensaremos en neumotórax o tromboembolismo pulmonar. El aumento de la tos y la expectoración acompañan a la disnea en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Es importante cuantificar la disnea de los enfermos como aproximación a la gravedad del proceso y también para evaluar la evolución y la respuesta al tratamiento. Para ello se han diseñado, a lo largo del tiempo, varios sistemas de cuantificación y diversos cuestionarios que intentan evaluar la gravedad de la disnea.

Para evaluar la disnea frente a un esfuerzo determinado el método más sencillo es la escala analógica visual, que consiste en una línea que puede variar entre 10 y 30 cm, en los que sus extremos representan los límites de sensación de disnea; así, un extremo representa “ninguna disnea” y el otro extremo de la línea, la “máxima disnea”; el enfermo debe elegir un punto de la línea que represente su disnea. Otra herramienta que también valora la disnea frente al esfuerzo es la escala de Borg⁽¹⁶⁾, que fue modificada posteriormente por Burdon⁽¹⁷⁾; cuantifica la disnea de 1 a 10, pero aporta 12 categorías numéricas que son descritas verbalmen-

te (Tabla 5). Tanto la escala analógica visual como la de Borg tienen buena reproducibilidad, aunque en la práctica clínica habitual se suele usar más la escala de Borg.

Pero la disnea, no sólo se debe cuantificar al realizar un esfuerzo determinado, sino que también es muy útil definir el efecto de la disnea sobre las actividades de la vida diaria. Para ello se han diseñado diferentes escalas y cuestionarios, entre ellos están el “índice de disnea basal” y el “índice de transición de la disnea”, ambos desarrollados por Mahler⁽¹⁸⁾. El índice de disnea basal valora una escala multidimensional, que contiene 3 subescalas: magnitud de la tarea, magnitud del esfuerzo y alteración funcional. Cada una se valora de 0 a 4, y se valora la suma total; cuanto más baja es la puntuación mayor es la intensidad de la disnea. Se puede completar la valoración con el índice de transición de la disnea, que analiza los cambios en la disnea que experimenta el paciente a lo largo del tiempo. Ambos tienen una reproducibilidad y validez aceptables⁽¹⁹⁾. Pero en la práctica clínica diaria el más usado es la escala de disnea modificada de la *British Medical Research Council* (Tabla 6), que utiliza una graduación de la disnea en 5 grados según el grado de actividad que produzca la disnea. La ATS también ha propuesto una escala similar. Ambas son ampliamente aceptadas y empleadas, tanto en la práctica clínica como en investigación⁽¹⁹⁾.

Hemoptisis

Es la expulsión de sangre por la boca, procedente del tracto respiratorio inferior; en general se acompaña de tos. Es uno de los síntomas más alarmantes, tanto para el paciente como para el médico, porque puede indicar una patología subyacente grave.

Hay veces en que es difícil diferenciar la hemoptisis de la expulsión de sangre por la boca de otro origen que no sea el tracto respiratorio inferior, y así siempre hay que hacer el diagnóstico diferencial con la

TABLA 5. Escala de Borg modificada.

Puntuación	Intensidad de la disnea
0	Nada
0,5	Muy, muy ligera (apenas apreciable)
1	Muy ligera
2	Ligera
3	Moderada
4	Algo intensa
5	Intensa
6	
7	Muy intensa
8	
9	Muy, muy intensa (casi máxima)
10	Máxima

TABLA 6. Escala de disnea modificada de la MRC.

0:	No disnea, salvo esfuerzo máximo
1:	Disnea al correr en llano o subir una cuesta ligera
2:	El paciente tiene que andar más despacio que las personas de su edad o tiene que parar si camina a su propio paso
3:	Tiene que parar tras caminar unos 100 metros o unos minutos en llano
4:	Disnea al lavarse o vestirse, no puede salir de su casa

hematemesis, sangrado de oro o nasofaringe o incluso de una gingivorragia. En muchas ocasiones será necesario un examen otorrinolaringológico en el estudio de la hemoptisis⁽²⁰⁾. La diferenciación con la hemoptisis en general es fácil (Tabla 7). La sangre procedente del sistema respiratorio suele provocar tos, es de color rojo brillante, tiene un aspecto espumoso, el esputo tiene un pH alcalino y contiene macrófagos cargados de hemosiderina. La hematemesis se asocia a síntomas digestivos y vómitos, es de color rojo oscuro o negra y nunca es espumosa, suele estar mezclada con restos alimenticios y su pH es ácido⁽⁴⁾.

TABLA 7. Diagnóstico diferencial entre hemoptisis y hematemesis.

	Hemoptisis	Hematemesis
Síntomas asociados	Tos, disnea	Náuseas, vómitos, melenas
Aspecto	Sangre roja brillante, espumosa	Rojo oscuro, marrón, negra, en posos de café
pH	Alcalino	Ácido
Mezclada con	Espustos, moco Macrófagos	Alimentos
Anemia	Rara	Frecuente
Antecedentes	Enfermedad respiratoria	Enfermedad gastrointestinal Hepatopatía

Es indispensable cuantificar la hemoptisis por su valor pronóstico, ya que va a condicionar la actitud que vayamos a tomar frente a ella. Según diferentes criterios se considera hemoptisis masiva si el sangrado es superior a 400-600 ml en 24 horas o mayor de 150 ml/hora. Sin embargo, dependiendo de otras circunstancias el peligro de la hemoptisis puede ser muy alto a pesar de existir un sangrado menor. Por este motivo actualmente se prefiere el término de hemoptisis amenazante⁽²²⁾, que define aquella hemoptisis que puede poner en peligro la vida del enfermo, cualquiera que sea su cuantía, y que exige tomar medidas terapéuticas urgentes para salvar la vida del paciente. Por tanto la definición de hemoptisis amenazante, no sólo tiene en cuenta el volumen o velocidad de la hemoptisis, sino también la repercusión respiratoria y hemodinámica que tenga en el paciente, que va a depender de su reserva cardiocirculatoria y fundamentalmente de la situación previa de su capacidad funcional respiratoria.

Las etiologías de la hemoptisis son muy numerosas. La frecuencia de los diferentes procesos causantes de hemoptisis ha ido variando a lo largo del tiempo, y también puede ser distinta según la localización geográfica⁽²³⁾. En nuestro medio las causas más frecuentes son la bronquitis crónica, el cáncer de pulmón, las bronquiectasias y la tu-

berculosis. Hasta en un 5-15% de los casos no se consigue dilucidar su etiología y se la considera hemoptisis criptogenética⁽²³⁾.

La forma de aparición de la hemoptisis, junto con otros síntomas asociados, nos puede orientar hacia el diagnóstico. Las hemoptisis recurrentes a lo largo de años se suelen asociar a patologías benignas. El antecedente de infecciones respiratorias repetidas y expectoración purulenta nos debe hacer sospechar bronquiectasias. La asociación con dolor torácico brusco y disnea sugiere un tromboembolismo pulmonar. La existencia de telangiectasias orienta hacia una enfermedad de Rendu-Osler. La aparición de un síndrome constitucional nos obliga a pensar en una neoplasia. También debemos pensar en cáncer de pulmón en el caso de pacientes fumadores, mayores de 40 años y con sangrado recurrente⁽²⁵⁾. Una historia previa de contacto puede sugerir la tuberculosis como causa. Es importante preguntar siempre por el consumo de anticoagulantes o fármacos antiagregantes plaquetarios, que pueden ser causa de hemoptisis.

Dolor torácico

El dolor torácico es una de las causas más frecuentes de consulta tanto en atención primaria como en especializada y en servicios de urgencias. Dado que es un sín-

toma muy subjetivo, a veces es difícil valorar su intensidad y calidad. Además, puede no existir relación entre la intensidad del dolor y la gravedad de la patología causante; el dolor torácico puede reflejar una patología banal o ser expresión de una enfermedad muy grave con riesgo de muerte. Por lo tanto, cualquier dolor torácico debe ser estudiado y, sobre todo, si el enfermo presenta signos de gravedad, debe conseguirse identificar de forma urgente las causas de dolor torácico potencialmente mortales como el infarto de miocardio o el aneurisma disecante de aorta.

Como en cualquier otro síntoma, una adecuada anamnesis es de extraordinario valor en el dolor torácico. En la tabla 8 se describen los aspectos que debe abarcar el interrogatorio a un enfermo con dolor torácico.

El dolor torácico puede estar originado en la pleura, las estructuras mediastínicas o la pared torácica⁽⁴⁾. Las causas de dolor torácico son muchas y variadas⁽²⁵⁾ y las podemos clasificar en causas de etiología pleuropulmonar o no pleuropulmonar (Tabla 9). En un mismo paciente pueden coincidir varias causas de dolor. Algunas características del dolor pueden llevar a una aproximación diagnóstica bastante ajustada en bastantes casos.

El dolor de origen traqueobronquial, que aparece en las traqueobronquitis tiene localización retroesternal con irradiación hacia ambos hemitórax, aumenta con la tos y la inspiración profunda y se acompaña de tos.

El dolor de origen pleurítico tiene su origen en la pleura parietal. Aumenta con la tos, la inspiración profunda y los movimientos del tórax, se localiza en la zona de la pleura afectada⁽²⁶⁾ y se puede irradiar a hombros, cuello y brazos si está afectada la pleura mediastínica, y al hombro homolateral o abdomen si está afectada la pleura diafragmática⁽²⁷⁾. Si la etiología es infecciosa se puede acompañar de fiebre y tos con expectoración purulenta. Su aparición de for-

TABLA 8. Datos que deben recogerse en la anamnesis del dolor torácico.

- Cronología
 - Modo de aparición
 - Duración
 - Evolución
- Área de localización e irradiación
- Intensidad
- Calidad
- Factores desencadenantes
- Factores que lo modifican
- Relación con la postura
- Síntomas acompañantes
- Antecedentes personales
 - Tabaquismo
 - Hipercolesterolemia
 - Hipertensión arterial

ma brusca y acompañado de disnea nos debe hacer pensar en un neumotórax. Si además aparece taquicardia, hipotensión, hipoxemia o hipocapnia sospecharemos un tromboembolismo pulmonar.

El dolor pericárdico es de localización retroesternal, a veces es parecido al de origen coronario, otras veces se asemeja más al pleurítico, suele mejorar al inclinarse hacia delante. Puede acompañarse de roce pericárdico a la auscultación.

En la cardiopatía isquémica el dolor de la angina es retroesternal, de características opresivas, con gran sensación de angustia y de muerte inminente; se acompaña de cortejo vegetativo con náuseas y sudoración; se puede irradiar al cuello, espalda y brazos. Suele ceder con el reposo y con los nitritos sublinguales. El dolor del infarto de miocardio es más intenso, su duración es más prolongada, de más de treinta minutos, y no suele ceder con los nitritos ni con el reposo.

El dolor producido por la disección aórtica es de instauración brusca, desgarrante, y puede ir migrando en relación con el avance de la disección.

El dolor de etiología esofágica, a veces, es muy difícil de diferenciar del isquémico, sobre todo el debido a espasmo esofágico,

TABLA 9. Causas de dolor torácico.

<ul style="list-style-type: none"> • Causas pleuropulmonares <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades infecciosas - Neumonía - Absceso pulmonar - Traqueobronquitis aguda - Bronquiectasias infectadas - Pleuritis - Mediastinitis - Enfermedades vasculares - Tromboembolismo pulmonar - Hipertensión pulmonar - Neumotórax - Neumomediastino - Tumores broncopulmonares - Tumores pleurales - Traumatismos torácicos • Causas no pleuropulmonares <ul style="list-style-type: none"> - Patología cardiovascular - Cardiopatía isquémica: angina, infarto de miocardio 	<ul style="list-style-type: none"> - Aneurisma de aorta - Pericarditis - Patología digestiva - Cólico biliar - Pancreatitis - Rotura esofágica - Hernia de esófago - Esofagitis - Úlcera péptica - Enfermedades osteomusculares - Neuritis - Fracturas costales - Fracturas vertebrales - Contusiones - Espondilosis cervical - Metástasis vertebrales - Enfermedades de mama - Mastitis - Carcinoma de mama - Dolor psicógeno
---	--

que también es retroesternal, opresivo y con irradiación a espalda, brazos y abdomen. Puede desaparecer con nitritos y antiácidos. Otros tipos de dolor de origen esofágico suele ser más fácil de diferenciar, varían con la ingesta, se suelen irradiar al abdomen y pueden existir antecedentes de clínica de reflujo gastroesofágico.

El dolor de origen musculoesquelético suele ser fácil de diagnosticar. Puede tener un carácter sordo o definirse como pinchazos. Su localización es variable y puede tener irradiación intercostal o en profundidad. Aumenta con los movimientos de tórax, con la respiración y con la presión sobre la zona afectada. Mejora con el reposo y el calor local. A veces hay antecedente de traumatismo y suele ser sensible a analgésicos y antiinflamatorios. El síndrome de Tietze está producido por una costocondritis y se puede observar enrojecimiento e hipersensibilidad a la palpación de la zona.

El dolor psicógeno es, siempre, un diagnóstico de exclusión. Suele darse en per-

sonalidades neuróticas o hipocondríacas. Suele producir un dolor muy variable e impreciso y muchas veces se asocia a síntomas de ansiedad, como la hiperventilación.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración del tórax

Aunque se confía cada vez más en las pruebas radiográficas y fisiológicas en el estudio de la patología pulmonar, la exploración física sigue siendo una parte integral e imprescindible de la evaluación clínica de los enfermos respiratorios. A pesar de sus limitaciones, un buen examen físico aporta información que puede ser complementaria a la de las radiografías, pruebas funcionales o análisis, y en algunas circunstancias la exploración física puede ser el único instrumento disponible para la evaluación del paciente.

En la exploración siempre se deben comparar los dos hemitórax, cada zona del tórax debe ser comparada con la misma región del otro lado tanto para la inspección,

como para la palpación, percusión y auscultación⁽⁴⁾.

Inspección

La inspección del paciente comienza en el mismo momento en que entra en la consulta. Podemos valorar su actitud, postura, si en ese momento está recibiendo oxigenoterapia, su capacidad de movimiento, si está gordo o delgado. Mientras realizamos la entrevista podemos observar su frecuencia respiratoria, si tiene cianosis, anomalías en la forma de los dedos o en su coloración, uñas amarillas por el tabaco, uñas de arlequín en el que ha dejado de fumar, etc. Hay que fijarse también en si hay disfonía, dificultad para el habla o estridor audible.

Se debe medir la frecuencia respiratoria: se denomina taquipnea cuando la frecuencia es superior a 20 respiraciones por minuto, bradipnea si es inferior a 12 por minuto. También se debe observar si existen alteraciones en el patrón respiratorio, como la respiración de Cheyne-Stokes en que, tras un período de apnea, se producen respiraciones que van aumentando progresivamente de amplitud y frecuencia y luego disminuyen progresivamente hasta otro episodio de apnea. La respiración de Kussmaul, típica de la acidosis respiratoria, se caracteriza por ser una respiración de gran amplitud y de alta frecuencia. En la respiración de Biot alternan ciclos de frecuencia y amplitud variables con períodos de apnea, y es característica de lesiones neurológicas bulboprotuberanciales⁽¹⁾.

Se debe inspeccionar la anatomía de la caja torácica en busca de alteraciones: cifosis o escoliosis, *pectus excavatum* o *carinatum*. Hay que observar si existen disimetrías en la expansión de la caja torácica o pérdida de volumen de algún hemotórax. La depresión intercostal y subcostal, llamada signo de Hoover, es típica de los enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva grave⁽⁴⁾. La descoordinación de los movimientos to-

racoabdominales durante la inspiración puede ser un signo de fracaso respiratorio grave.

Palpación

Con esta exploración podemos corroborar hallazgos descubiertos durante la inspección, y así se pueden notar asimetrías en la expansión del tórax y pérdidas de volumen de algún hemotórax. Además, es útil para valorar edema o enfisema subcutáneo. En el dolor torácico, la palpación de la zona dolorosa puede aportar información valiosa sobre la naturaleza del dolor.

Siempre se deben explorar las axilas, hueco supraclavicular y cuello en búsqueda de posibles adenomegalias.

Aunque la palpación es menos sensible que la auscultación para valorar la transmisión de las vibraciones vocales puede ser útil explorar el frémito táctil colocando la palma de la mano de forma simétrica en ambos lados del tórax mientras el paciente dice “treinta y tres”. Están aumentadas las vibraciones en caso de condensación y disminuidas en el derrame pleural, atelectasia o fibrotórax⁽⁴⁾.

Percusión

La percusión puede proporcionar valiosa información sobre la presencia de posible patología pulmonar. Permite evaluar el sonido que se produce en estructuras situadas hasta unos 5 cm por debajo de la zona percutida. La percusión siempre debe realizarse de forma que comparemos áreas idénticas de cada lado del tórax⁽⁴⁾.

El sonido producido por la percusión en un pulmón normal es de tono bajo, semejante a un tambor (sonido claro pulmonar). En caso de derrame pleural, neumonía, fibrosis extensa y en las áreas hepática y cardiaca la resonancia está disminuida, produciendo un sonido mate. Si aumenta la cantidad de aire en el tórax (enfisema, bullas, neumotórax) la resonancia aumenta y se produce un sonido timpánico⁽¹⁾.

La percusión auscultatoria se realiza auscultando el tórax por detrás mientras se percute el manubrio del esternón. Permite localizar masas pulmonares y detectar derrames pleurales⁽²⁸⁾.

Auscultación

La auscultación es una exploración esencial en las enfermedades pulmonares. Mediante esta técnica debemos reconocer ruidos respiratorios normales o su ausencia, la transmisión de los sonidos de la voz y ruidos respiratorios adventicios.

Los ruidos respiratorios están producidos por el flujo turbulento del aire al pasar por las distintas estructuras del árbol respiratorio. La calidad de los ruidos respiratorios varía de una región a otra del tórax⁽⁴⁾. El ruido normal de la fase inspiratoria se origina en los bronquios lobares y segmentarios, mientras que el componente espiratorio tiene su origen en zonas más proximales, de mayor tamaño⁽²⁹⁾. El sonido que se oye sobre la zona esternal y paraesternal alta tiene un tono alto, se oye claramente durante la espiración, que dura más que la inspiración (sonido bronquial). En las axilas, y sobre todo en las bases, el ruido es más suave y menos agudo, como un susurro, se oye durante la inspiración y al comienzo de la espiración (murmullo vesicular). Entre los omóplatos y debajo de las clavículas el ruido tiene características de los dos anteriores, es un sonido suave de tono intermedio y que se oye en las dos fases de la respiración (sonido broncovesicular)^(4,5). Si en una zona se ausculta un ruido con unas características distintas a las que le corresponderían se considera patológico. Así, en caso de consolidación o atelectasia el sonido vesicular cambia a bronquial, ya que el tejido consolidado conduce los sonidos respiratorios de los bronquios adyacentes. En otros casos lo que existe es una disminución o abolición del murmullo vesicular normal. Una respiración superficial por cansancio, debilidad o en-

fermedad neuromuscular puede hacer difícil oír los ruidos respiratorios. También la obstrucción de un bronquio, la disminución de la elasticidad pulmonar o la limitación crónica al flujo aéreo puede producir ruidos respiratorios muy débiles. Otra causa de disminución del ruido respiratorio estaría en la dificultad de transmisión de éste por aumento de la grasa subcutánea, derrame pleural, neumotórax.

La diferencia en la transmisión de los sonidos de la voz también puede proporcionar datos sobre anomalías patológicas. En condiciones normales la voz tranquila se transmite como un sonido suave, de tono bajo, confuso y poco inteligible. En caso de consolidación o atelectasia la transmisión de la voz se torna más clara, y se percibe fuerte y clara, a lo que se denomina broncofonía. La pectoriloquia áfona consiste en la percepción nítida e inteligible de la voz susurrada y es un signo de consolidación, como la respiración bronquial y la broncofonía. Se denomina egofonía a una forma especial de transmisión, en la que se produce un cambio en el timbre de la emisión de la voz, dándole una calidad nasal o de balido. Aparece cuando un derrame pleural separa una consolidación o en el borde superior de un gran derrame pleural⁽¹⁾.

Los ruidos anormales adventicios se superponen a los ruidos normales. Los que son discontinuos se denominan crepitantes y los continuos, sibilantes, que si son de tono más bajo se conocen como roncus.

Los crepitantes se producen por la apertura de vías aéreas que previamente estaban cerradas y en otras ocasiones por el burbujeo del aire al pasar a través de secreciones⁽⁵⁾. Los crepitantes finos se producen a medida que el aire entra en la unidad acinar. Suelen aparecer en la inspiración más que en la espiración. Son persistentes y suelen estar agrupados, no se modifican con la tos. Aparecen en el edema pulmonar, la neumonía y la fibrosis intersticial. Los

crepitantes gruesos son más graves, burbujeados y se transmiten bien a la pared torácica y a la boca, y cambian con la tos. Son el resultado de la acumulación de secreciones o líquido en los bronquios. Otro tipo de crepitantes es el que aparece en los casos de inflamación pleural por el desplazamiento de la pleura parietal sobre la visceral. Es un ruido que se compara con el frote de dos trozos de cuero. Se escucha tanto en la inspiración como en la espiración y desaparece al mantener la respiración y no se modifica con la tos. En casos de neumotórax izquierdo puede oírse un ruido sincrónico con el latido cardíaco que puede detectar pequeños neumotórax no visibles por radiografía.

Los ruidos adventicios continuos (sibilancias y roncus) indican obstrucción de la vía aérea. Las sibilancias tienen un carácter musical con un tono definido. Según los casos pueden auscultarse durante la inspiración, la espiración o durante todo el ciclo respiratorio. Los roncus tienen un tono más bajo. Una forma particular de sonido adventicio continuo es el estridor, que se produce por una obstrucción de la laringe o la tráquea. Tiene una calidad aguda, fuerte, de tono constante, generalmente se oye durante la inspiración, pero puede ser también espiratorio o durante todo el ciclo.

CIANOSIS

Se denomina cianosis a la coloración azulada de la piel y mucosas causada por una excesiva concentración de hemoglobina reducida en sangre. Para que sea apreciable se necesita alcanzar una concentración de hemoglobina reducida superior a 5 g/dl⁽⁴⁾, por lo que en casos de anemia severa no llega a producirse y es más evidente en pacientes con policitemia. Su observación exige luz diurna y es prácticamente inapreciable con luz fluorescente.

Se clasifica en central y periférica, según su mecanismo fisiopatogénico. La cianosis

central es el resultado de un incremento de hemoglobina reducida por una saturación inadecuada de la sangre arterial. Su patogenia se relaciona con el desarrollo de hipoxemia, por lo que su etiología más frecuente es la patología pulmonar, aunque también aparece en casos de cardiopatías con derivación de derecha a izquierda y en las grandes fístulas arteriovenosas pulmonares.

En la cianosis periférica el incremento de hemoglobina reducida se encuentra en la sangre venosa por una excesiva eliminación de oxígeno en los tejidos adyacentes debido a un enlentecimiento del flujo sanguíneo en los capilares o a un aumento del consumo de oxígeno por las células. Se puede apreciar en situaciones de *shock* y en la insuficiencia cardíaca y aparece en el síndrome de Raynaud de forma paroxística⁽⁴⁾.

La cianosis central se puede apreciar tanto en la piel, que está caliente, como en mucosas y los lechos ungueales son de color azul oscuro. En la cianosis periférica la piel suele estar fría y los lechos de las uñas lívidos.

Acropaquias y osteoartropatía hipertrófica

Acropaquias o "dedos en palillo de tambor"

Se denomina "dedos en palillo de tambor" a una anomalía que se produce por edema de los tejidos blandos en las porciones distales de los dedos de las manos y los pies que hace que lleguen a tener una forma caracterizada por⁽⁴⁾: 1) aumento del volumen del extremo distal de los dedos; 2) ángulo entre la uña y la piel proximal de más de 180 grados; 3) aspecto esponjoso del lecho ungueal y eitema periungueal y; 4) aumento de la curvatura de la uña (uña en vidrio de reloj). Son asintomáticos y la mayoría de los pacientes no se han dado cuenta del cambio producido. En general son bilaterales y simétricos. Aparecen fre-

cuentemente en la fibrosis pulmonar, fibrosis quística, tuberculosis avanzada, el cáncer de pulmón y las cardiopatías congénitas cianóticas.

Osteoartropatía hipertrófica

Es una lesión localizada en el periostio de las falanges y las porciones distales de brazos y piernas. Produce dolor y molestias articulares, con artralgia con edema y rigidez en dedos, muñecas, rodillas o tobillos. Radiográficamente se caracteriza por neoformación ósea subperióstica en los huesos largos. Su etiología más frecuente son las neoplasias pulmonares, sobre todo primarias, y unas pocas metastásicas.

Existen algunos casos idiopáticos, no relacionados con ninguna enfermedad, que se denominan paquidermoperiostosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suárez Pinilla FJ, Conget López F, Orcastegui Candial JL, Gómez Gómez R. Semiología Clínica. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, editores. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Editores Médicos, S.A. Madrid 1998. Págs. 141-58.
2. Irwin RS, Widdicombe J. Cough. In: Murray JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine. W.B. Saunders Company. Philadelphia 1994. Págs. 529-44.
3. McCool FD, Leite DE. Pathophysiology of cough. Clin Chest Med 1987; 8: 189-95.
4. Fraser RS, Müller L, Colman N, Paré PD. Anamnesis y examen físico. En: Fraser-Paré, ed. Diagnóstico de las Enfermedades del Tórax. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 2002. Págs. 378-403.
5. Acochea Bermúdez J. Valoración Clínica. Anamnesis y examen clínico. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldas J, eds. Medicina Respiratoria. Grupo Aula Médica, S.L. Madrid 2006. Págs. 85-96.
6. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic Cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnosis evaluation and outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 640-7.
7. Earis J. Clinical assessment. En: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B. Respiratory Medicine. Saunders. 2003. Págs. 255-71.
8. Mcgarvey L, MacMahon J. Cough. En: Gibson CJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B. Respiratory Medicine. Saunders. 2003. Págs. 272-7.
9. Diego Damiá A, Plaza Moral V, Garrigues Gil V, Izquierdo Alonso JL, López Viña A, Mullol Miret J, Pereira Vega A. Tos crónica. Arch Bronconeumol 2002; 37: 316-24.
10. Díaz de Atauri MJ. Semiología Clínica. En: Villasante C. Enfermedades Respiratorias. Aula Médica Ediciones. Madrid 2002. Pag 57-65.
11. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanism, assessment, and management: a consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1999; 95: 539-47.
12. De Miguel Díez J, Nieto Barbero MA, Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M, Álvarez-Sala Walter JL. Disnea. En: Villasante C. Enfermedades Respiratorias. Grupo Aula Médica SL. Madrid 2002.
14. Pratter MR, Curley FJ, Dubois J et al. Cause and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. Arch Intern Med 1989; 149: 2277-82.
15. Stulbarg MS, Adams L. Dyspnea. En: Murray JF, Nadel JA (Eds.): Textbook of respiratory medicine. WB Saunders., Filadelfia, 2000: 541-52.
16. Borg G. Subjective effort and physical activities. Scand J Rehab Med 1978; 6: 108-13.
17. Burdom JGW, Juniper EF, Killian KJ, Hargrave FE, Campbell EJM. The perception of breathlessness in asthma. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 825-8.
18. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest 1984; 85: 751-8.
19. Perpiñá Tordera M, Martínez Francés M. Fisiopatología y medición de la disnea en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Importancia de la rehabilitación respiratoria. En: Güel Rous R, de Lucas Ramos, P (Eds.). Tratado de rehabilitación respiratoria. SEPAR. Grupo Ars XXI de Comunicación, S.L. Barcelona 2005; 87-104.
20. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Nieto Barbero MA, De Migule Díez J, Álvarez-Sala Walter JL. Hemoptisis. En: Villasante C (Ed).

- Enfermedades Respiratorias. Aula Medica Ediciones. Madrid 2002. Pag 153-60.
21. Navarro Obrer I, Crescencio Pérez C, Muñoz Esteban C, Marín Pardo J. Hemoptisis. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, editores. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Editores Médicos, S.A. Madrid 1998. págs. 485-503.
 22. Roig Cutillas J, Llorente Fernández JL, Ortega Morales FJ, et al. Manejo de la hemoptisis amenazante. Arch Bronconeumol 1997; 33: 31-40.
 23. Pearson MG, Corless J. Haemoptysis. En: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B. Respiratory Medicine. Saunders. 2003. Págs. 278-283.
 24. Poe RH, Israel RH, Martin MG, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and nonlocalizing chest roetgenograms. Chest 1988; 93: 68-71.
 25. Schneider RR, Seckler SG. Evaluation of acute chest pain. Med Clin North Am. 1981; 65: 53-60.
 26. Shah PL. Chest Pain. En: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B. Respiratory Medicine. Saunders. 2003. Págs. 291-6.
 27. Casas Maldonado F, Gallardo Medina M, Conde Valero A, Morente Campos J. Dolor Torácico. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, editores. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Editores Médicos, S.A. Madrid 1998. Págs 505-22.
 28. Guarino JR, Guarin JC. Auscultatory percussion: A simple method to detect pleural efusión. J Gen Intern Med 1994; 9: 71-77.
 29. Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR. State of the art: Respiratory sound: Advances beyond the stethoscope. Am J Respire Crit Care Med 1997; 156: 974-87.

Capítulo 2

Técnicas de imagen

¹P. Caballero Sánchez-Robles, ²M.D. Álvaro Álvarez,
³P. Díaz-Agero Álvarez, ⁴R. Álvarez-Sala Walther

*Servicio de Radiología*1. Hospital de La Princesa. Madrid.

*Servicio de Neumología del Hospital de Móstoles*2. Madrid.

*Servicio de Neumología*4 y de *Cirugía Torácica*3. Hospital Universitario La Paz. Madrid

LA RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

La radiografía de tórax es una prueba básica para el estudio de los pacientes con patología torácica. Es fundamental para establecer un diagnóstico, para el seguimiento de distintos procesos, así como prueba inicial antes de indicar otras técnicas más caras y complejas, como son la tomografía computarizada, la ecografía y la resonancia, entre otras. La exploración rutinaria de radiografía de tórax incluye dos proyecciones, postero-anterior y lateral izquierda en bipedestación. En la proyección postero-anterior el 43% del área pulmonar y un 26% del volumen se ocultan por las distintas estructuras superpuestas, de ello la importancia de completar el estudio con la radiografía lateral y evitar, de esta forma, posibles errores diagnósticos⁽¹⁾. En niños y adultos muy jóvenes, podría obviarse la proyección lateral con el fin de reducir la dosis de radiación, quedando su realización supeditada a la indicación del radiólogo responsable.

En ocasiones, pueden emplearse otras proyecciones especiales con el fin de aclarar imágenes dudosas. Fueron muy empleadas hace años, pero actualmente se limitan a casos muy puntuales, ya que las nue-

vas técnicas diagnósticas ofrecen un diagnóstico más fiable y seguro. Entre ellas se encuentra la proyección lordótica, que tiene como objetivo desplazar las clavículas y así evitar su superposición en los vértices pulmonares. Es útil para valorar la patología visible en los vértices pulmonares y para el análisis de las lesiones del lóbulo medio.

La fluoroscopia se limita casi exclusivamente a la valoración de la motilidad del diafragma. Las radiografías en espiración pueden ser eficaces para evaluar áreas de atrapamiento aéreo pulmonar y para visualizar mejor pequeños neumotórax.

LA ECOGRAFÍA TORÁCICA

Los ultrasonidos han demostrado una gran utilidad en diferentes patologías del tórax, fundamentalmente para la patología de la pleura, de la pared torácica, en algunas masas pulmonares y mediastínicas y en las lesiones endobronquiales. Su aplicación se justifica por el bajo coste de esta exploración, su facilidad de uso, su poca agresividad y por la ausencia de radiaciones ionizantes. Estas aplicaciones cobran especial importancia en la edad pediátrica por su fácil aplicación y la ausencia de radiación.

Algunas técnicas intervencionistas en el tórax se guían con ecografía⁽¹⁾.

En la patología pleural la ecografía ayuda al diagnóstico y al intervencionismo en el caso de derrames, engrosamientos y tumores pleurales y, en especial, en pacientes encamados cuando se precisa a la cabecera del paciente. Es práctica en la detección del derrame pleural en los casos en los que la radiografía convencional pueda presentar dudas, en pacientes clínicamente inestables y para la localización de derrames encapsulados o de pequeña cuantía. La guía mediante ultrasonidos para efectuar estas punciones reduce las complicaciones yatrogénicas.

Las técnicas intervencionistas, como son, por ejemplo, la aspiración de derrames o colecciones y la colocación de tubos de drenaje pleural, en muchas ocasiones se dirigen mediante ecografía⁽²⁻⁴⁾. En el caso de punciones o biopsias de las masas pleurales guiadas por sonografía se han demostrado escasas complicaciones.

El aspecto de la cavidad pleural puede orientar en cuanto a su etiología, de esta forma un derrame anecogénico, sin contenido en su interior (negro), o bien escasamente hipocogénico, puede corresponder a trasudado o exudado. En otras ocasiones cuando en el interior de la cavidad aparece contenido más ecogénico (blanco), con tabiques y aspecto heterogéneo, ello es indicativo de un exudado o empiema. La presencia de tabicaciones en el interior puede ser una indicación para colocar un drenaje o introducir agentes fibrinolíticos. En los casos de hemotórax pueden detectarse extensas zonas hiperecogénicas (blancas) dentro del derrame o un nivel de distintas ecogenicidades (Fig. 1).

En cuanto a la patología de la pared torácica, tanto de las partes blandas como del hueso, pueden estudiarse y biopsiarse también con el apoyo de la sonografía^(3,5). Se ha descrito como de gran utilidad en los hematomas de la pared, que aparecerían

como colecciones inicialmente anecoicas en el momento agudo, para posteriormente hacerse más ecogénicas y con contenido heterogéneo en su interior. En el caso de los abscesos podría detectarse, asimismo, una colección hipocogénica con contenido más o menos abigarrado en su interior. Las lesiones tumorales sólidas se aprecian como lesiones hipococicas. Las calcificaciones aparecen como imágenes hiperecogénicas que producen una sombra posterior⁽⁵⁾.

Dentro de la patología del pulmón y del mediastino la ecografía se limita a lesiones en contacto con la pared torácica. Su importancia radica fundamentalmente en la capacidad de discernir entre lesiones sólidas o líquidas y a la posibilidad de ser pinchadas con control de ultrasonidos de forma sencilla y fiable, obteniéndose material para citología o para estudio histológico. La ecografía también puede ser útil para el seguimiento evolutivo de las masas, en especial en niños para evitar las radiaciones ionizantes⁽¹⁾.

En los últimos años la endo-ultrasonografía aplicada a la fibrobroncoscopia se ha empleado para el estudio citológico o histológico de lesiones o masas endobronquiales o de las adenopatías del mediastino, en especial las paratraqueales y subcarinales. En este sentido, tiene una importante aplicación a la hora del estudio de extensión del carcinoma de pulmón para la biopsia de adenopatías⁽⁶⁾.

LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada (TC) es una técnica que emplea los rayos X para obtener información de un territorio del cuerpo, almacena la información, y se reproducen las imágenes posteriormente con posibilidad de hacer reconstrucciones en múltiples planos del espacio. De esta forma, se pueden conseguir diferentes estudios. Los estudios de **TC habituales** aportan imágenes con una ventana para ver las estructuras del mediastino y otra para el parénquima pul-

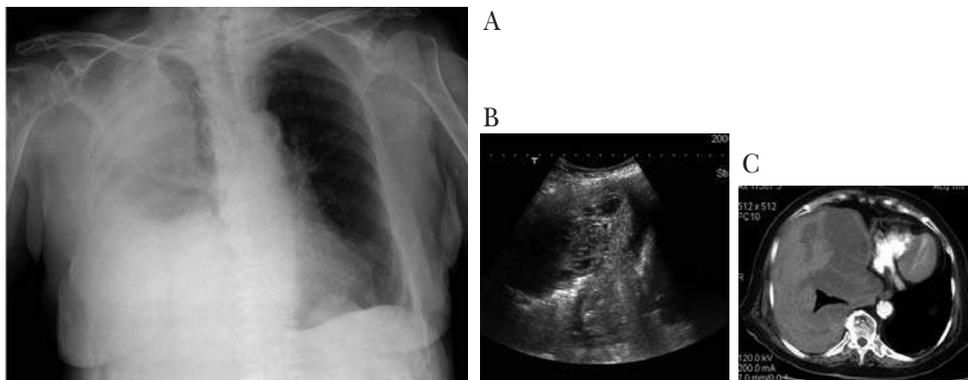


FIGURA 1. A). Radiografía de tórax de una paciente de 75 años que presenta dolor pleurítico derecho después de un intento de canalización de una vía venosa subclavia derecha. Se detecta una veladura casi completa del hemitórax derecho. B) Inicialmente se practicó una ecografía que demostró abundante derrame pleural derecho con contenido ecogénico, heterogéneo compatible con hemotórax. C). La TC mostró hallazgos similares a la ecografía: abundante derrame pleural con áreas hiperdensas que corresponden a sangre reciente en el interior de la cavidad pleural.

monar, aunque pueden hacerse otro tipo de imágenes que explicamos a continuación.

La TC de alta resolución (TCAR) hace cortes muy finos de 1-2 mm de grosor y con un intervalo de 10-20 mm entre cada corte. Se usa fundamentalmente para detectar alteraciones del parénquima pulmonar, como son los pequeños nódulos, las bronquiectasias o la patología intersticial.

Las reconstrucciones multiplanares logran ver simultáneamente cortes axiales, coronales sagitales y oblicuos (Fig. 2). **La superficie sombreada tridimensional** es una técnica de reconstrucción volumétrica que consiste en identificar la superficie de la estructura anatómica que se quiera reconstruir para individualizarla y separarla del resto.

En la proyección de máxima intensidad (MIP) la imagen resultante representa aquellas estructuras que poseen mayor densidad que las adyacentes e ignora el resto. En el pulmón es muy útil para ver vasos pulmonares sin necesidad de contraste gracias a la gran diferencia de densidad entre éstos y el parénquima pulmonar. También es muy rentable para ver pequeños nódulos

que se ven aislados y sin conexión con los vasos.

En la proyección de mínima intensidad (MINIMIP) se representan las estructuras que tienen intensidad mínima, es decir, el aire (la vía aérea, cavitaciones, áreas de enfisema...).

También es posible hacer **broncoscopia virtual** para analizar de forma no invasiva la luz y la pared de la tráquea y parte proximal del árbol bronquial.

La TC sirve, además, en muchos centros como guía para practicar **punciones o biopsias** torácicas percutáneas.

Los equipos de TC se han ido perfeccionando durante los últimos años, siendo ya muchas las indicaciones de esta prueba diagnóstica que se ha hecho imprescindible para el manejo de múltiples patologías. A continuación resumiremos las indicaciones más habituales en nuestra práctica diaria dentro de la patología respiratoria.

Detección de nódulos pulmonares

La TC tiene una mayor sensibilidad que la radiografía de tórax para identificar los nódulos pulmonares de pequeño tamaño, por lo que puede estar indicada para bus-

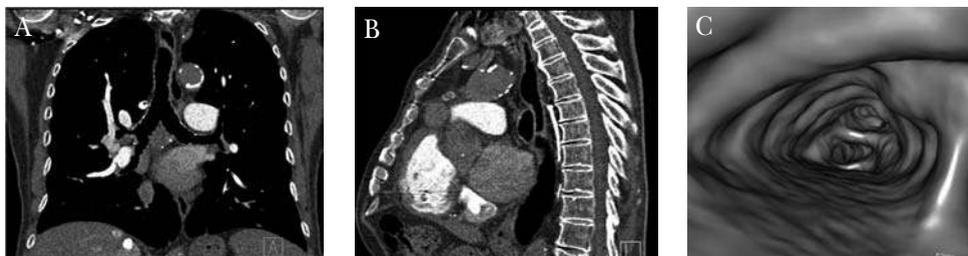


FIGURA 2. Tomografía computarizada. A y B). Reconstrucciones multiplanares en proyección coronal y sagital. C). Broncoscopia virtual.

car nódulos en el caso de una radiografía sospechosa o dudosa. De igual forma, en aquellos pacientes con tumores con tendencia a dar metástasis en los pulmones y, en especial, cuando la actitud terapéutica pueda variar ante la existencia de lesiones en el pulmón. Debido a esta mayor sensibilidad de la TC para pequeños nódulos se ha empleado en los últimos años en los programas de detección precoz del cáncer de pulmón, como referiremos a continuación.

Detección precoz de cáncer de pulmón

La TC con baja dosis de radiación se ha utilizado en recientes trabajos para la detección precoz del cáncer de pulmón, por su mayor sensibilidad frente a la radiografía convencional, aunque su implantación de forma rutinaria es todavía controvertida. Swensen et al.⁽⁷⁾ estudiaron 1.520 pacientes de alto riesgo, fumadores y asintomáticos, a los que se practicó una TC de baja dosis y otra anual, durante un total de cuatro años. Los nódulos detectados se manejaron de forma distinta en relación con su tamaño. Un 4% de los participantes tuvieron cáncer de pulmón, de los que el 61% correspondieron a un estadio I. En el 69% de los participantes se objetivaron nódulos benignos (falsos positivos), lo que corresponde a un 92% de los nódulos hallados, lo que origina un elevado gasto. Además, no se encontró diferencias significativas en la mortalidad frente a un estudio de criba-

do previo con radiografía de tórax. En este trabajo los autores no se decantaban por el uso rutinario de la TC para la detección precoz del cáncer de pulmón^(7,8). Otro reciente artículo incluyó a 31.500 pacientes de alto riesgo. Se encontraron 484 pacientes con cáncer, de ellos 412 estaban en estadio I. La supervivencia a los diez años en pacientes con estadio I tratado quirúrgicamente fue de un 92%, por lo que los autores consideran que los estudios para la detección precoz sí deben considerarse coste-efectivo⁽⁹⁾.

Caracterización de las lesiones intratorácicas y medición de densidades

La TC se incluye como prueba de imagen fundamental en la valoración del nódulo pulmonar solitario, tiene la capacidad de hacer mediciones de la atenuación de los tejidos y permite, en ocasiones, la caracterización de algunas lesiones. De esta forma, una lesión con valores de atenuación próximos al agua se trataría de un quiste. Asimismo, determina los valores de grasa, aire, tejido sólido, calcio o metal. La administración de contrastes intravenosos durante la práctica de la TC puede ayudar también a diagnosticar lesiones de tipo vascular, como en el caso de las malformaciones o las fístulas arterio-venosas. Se ha propuesto, de igual forma, que el patrón de captación de contraste por un nódulo pulmonar, tras la administración intravenosa del mismo, tanto en la TC como en la RM,

puede tener utilidad a la hora de establecer el diagnóstico entre benignidad y malignidad⁽¹⁰⁾.

Estudio del cáncer de pulmón

La TC es la primera exploración radiológica, después de la radiografía de tórax, que se practica a un paciente con sospecha de cáncer de pulmón. Debe incluir de forma sistemática el tórax, con las fosas supraclaviculares y el abdomen superior para ver el hígado y las glándulas suprarrenales. Consigue confirmar los datos o la sospecha de la radiografía de tórax y se emplea para el estudio de extensión de la enfermedad y su clasificación según el sistema TNM establecido por el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Mediante la TC se valora el tamaño, la relación del tumor con los bronquios, con las estructuras adyacentes y la posible invasión de estructuras vasculares, con ello se determina el factor "T" (Fig. 3).

La TC se ha empleado tradicionalmente para visualizar las adenopatías del mediastino y de los hilios pulmonares (factor N). Se consideran patológicas aquellas con un diámetro superior a 10 mm. Sin embargo, la estimación utilizando únicamente el criterio del tamaño da lugar a un elevado número de falsos tanto positivos como negativos que alcanzan según algunos autores hasta un 50%. En este sentido, el estudio mediante otras técnicas diagnósticas, como la tomografía por emisión de positrones PET, bien aislada o combinada con la tomografía computarizada (PET-TC), está demostrando ser un método más exacto para la valoración de las adenopatías intra-torácicas y la estimación más precisa del cáncer de pulmón⁽¹⁶⁾. La PET-TC combinada ofrece información añadida en un 40% de los casos⁽¹⁷⁾ y puede conducir a un cambio en el tratamiento en hasta un 20% de los pacientes. La TC permite también la búsqueda de metástasis a distancia (factor M), tanto en hígado, glándulas suprarrenales, hueso, como en otros órganos.

La punción de lesiones intratorácicas para obtención de material para histología o bien para citología pueden guiarse mediante distintas técnicas de radiología: la ecografía, la fluoroscopia o la TC. La elección del método depende de la localización y accesibilidad de la lesión, de las disponibilidades del departamento de radiología y de la experiencia del radiólogo. Las punciones sobre masas de la pleura o de la pared torácica se dirigen con facilidad mediante la ecografía⁽¹⁸⁾, mientras que las lesiones más profundas se dirigen mejor mediante la TC. La sensibilidad de la punción con aguja fina en los nódulos pulmonares es de un 80-90% en las lesiones malignas y un 70% para las benignas^(18,19). La especificidad para ambas es de un 100%⁽¹⁸⁾. Las complicaciones más frecuentes son el neumotórax en un 20%, que requiere colocación de tubo de drenaje pleural en menos de un 5% de los casos, y la hemorragia, generalmente autolimitada y que no precisa tratamiento.

La tomografía computarizada helicoidal en la sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar

La TC helicoidal se ha convertido en numerosas instituciones y centros, tanto de nuestro país como extranjeros, como el procedimiento de imagen inicial, que llega a reemplazar, en muchos casos, a los isótopos, en los pacientes con sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar. En numerosos y recientes artículos se considera la TC helicoidal como prueba de referencia para embolia pulmonar. La sensibilidad y especificidad es de un 90%-100% y 95%-100%, respectivamente. En el futuro los equipos cada día más rápidos mejorarán, probablemente, la valoración de los vasos más distales y podrá incrementar, de esa forma, la detección de los trombos en las ramas arteriales subsegmentarias^(20,21).

Se han publicado trabajos de seguimiento clínico en pacientes con sospecha

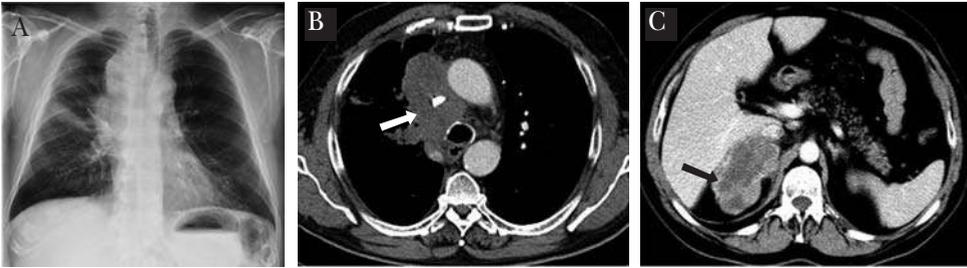


FIGURA 3. Paciente de 50 años con síndrome de vena cava superior. **A)** La radiografía de tórax muestra una masa paratraqueal derecha. **B)** La tomografía computarizada confirma una masa mediastínica que obstruye la vena cava superior (flecha) y que corresponde a un carcinoma microcítico. **C)** Se detecta una masa adrenal derecha (flecha) por metástasis.

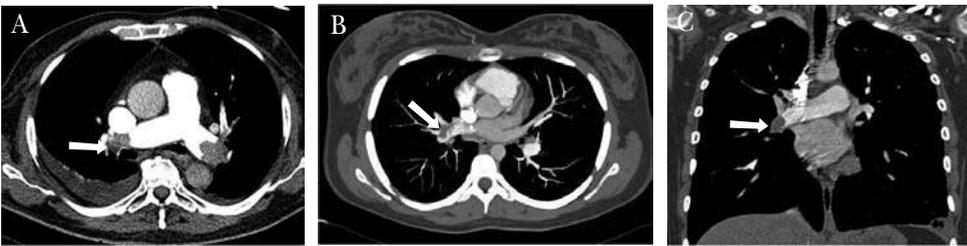


FIGURA 4. Tomografía computarizada con contraste en un paciente con embolismo pulmonar. **A)** Corte axial a nivel de las arterias pulmonares principales en donde se detectan defectos de repleción bilaterales debidos a trombos (flecha). **B)** Reconstrucción MIP, se observa el trombo en la arteria pulmonar derecha (flecha). Reconstrucción coronal muestra el trombo intra-arterial (flecha).

de tromboembolismo pulmonar en los que el estudio inicial mediante TC helicoidal fue negativo. En estos pacientes se han descrito un 1,2%-1,6% de complicaciones tromboembólicas en un período de seguimiento de entre tres y seis meses, con un valor predictivo negativo de la prueba de un 98%^(22,23) (Fig. 4). Se recomienda incluir la TC helicoidal dentro de protocolos clínicos diagnósticos de la enfermedad tromboembólica, con el fin de reducir costos y mejorar al máximo la rentabilidad de las distintas pruebas en la práctica clínica diaria⁽²⁴⁾.

Patología intersticial

La TC con técnica de alta resolución (TCAR) permite una visión muy precisa de la anatomía pulmonar y de la patología parenquimatosa. Entre sus indicaciones se in-

cluye el estudio de las hemoptisis, para la búsqueda de bronquiectasias. También está indicada en ciertos pacientes con una inmunodepresión y con sospecha de patología infecciosa pulmonar sobreañadida, aunque la radiografía de tórax no detecte alteraciones. Ello es de especial interés en pacientes con neutropenia grave, por ejemplo, en los pacientes con trasplante de médula ósea u otro tipo de alteración de la inmunidad. En este tipo de enfermos la TCAR logra detectar lesiones precozmente y así se puede iniciar de forma rápida un tratamiento adecuado.

Dentro del estudio de la patología intersticial del pulmón las indicaciones principales de la TCAR son las siguientes: la búsqueda de enfermedad pulmonar con radiografía normal cuando existe una eleva-

da sospecha clínica, la aproximación al diagnóstico específico, determinar si existe actividad o progresión y como guía para la biopsia.

El patrón de afectación pulmonar en la TCAR permite la diferenciación entre los distintos tipos de neumonías intersticiales idiopáticas en un elevado número de casos. En el caso de la neumonía intersticial inespecífica los resultados son más limitados. Johkoh et al.⁽²⁵⁾ demostraron que la TCAR alcanzaba el diagnóstico correcto en el 71% de las neumonías intersticiales usuales, en el 79% de las bronquiolitis obliterantes con neumonía organizada, en el 63% de las neumonías descamativas (Fig. 5) y en el 65% de las neumonías intersticiales agudas. Para mejorar el diagnóstico y seguimiento de esta patología neumológica es fundamental la coordinación entre clínicos, radiólogos y anatomopatólogos creando grupos multidisciplinarios.

La TCAR es, además, útil para definir la existencia de actividad de la enfermedad, de esta forma las imágenes de panal, los quistes aéreos pulmonares y las bronquiectasias por tracción son indicativas de áreas de fibrosis, sin actividad de la enfermedad. Las zonas con imagen de “vidrio deslustrado” se consideran zonas en donde puede existir actividad y, por tanto, la biopsia debería encaminarse a estas regiones.

Enfisema pulmonar

La técnica de TCAR es fundamental para la valoración del enfisema. En algunos casos de enfisema precoz la sospecha clínica puede plantear otros diagnósticos diferenciales, como es la enfermedad intersticial. Es en estos casos donde la TCAR tiene una de sus principales indicaciones para ayudar a establecer el diagnóstico diferencial y, de esta forma, evitar otros procedimientos diagnósticos innecesarios. En la TC las zonas de enfisema se detectan como áreas de baja atenuación sin paredes definidas (Fig. 6). La sensibilidad y especificidad de la TCAR para

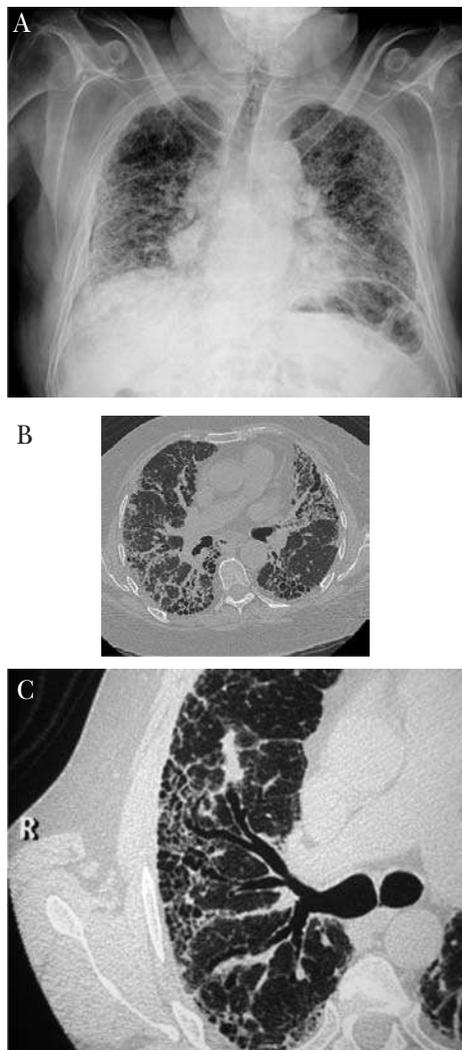


FIGURA 5. Paciente diagnosticada de neumonía intersticial usual. **A)** La radiografía de tórax muestra afectación intersticial bilateral. **B y C)** En la tomografía computarizada de alta resolución aparece reticulación periférica, áreas de panal y bronquiectasias por tracción en relación con fibrosis pulmonar.

el enfisema centrolobular es del 88% y 90%, respectivamente, y para el enfisema panlobular del 90% y 97%, respectivamente. Además, los acuerdos interobservador para diagnosticar enfisema mediante TCAR son ex-

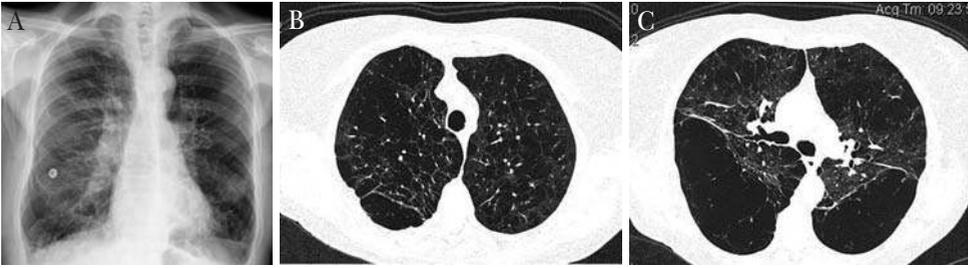


FIGURA 6. Enfisema panlobular. A) En la radiografía aparece una marcada hiperinsuflación bilateral e hiperclaridad que afecta a la mitad superior de los pulmones. B y C) En la tomografía computarizada de alta resolución se observan zonas de menor atenuación, algunas sin pared, otras de pared fina, por enfisema.

celentes. Consigue diferenciar entre los distintos tipos de enfisema: centroacinar, paraseptal, panacinar y para-cicatricial. La TCAR es la técnica más útil para el análisis cualitativo y cuantitativo del enfisema. Las mediciones de densidad mediante TCAR logran evaluar la extensión y progresión del enfisema, mejor incluso que las pruebas de función respiratorias⁽²⁶⁾.

Por su capacidad para determinar la extensión y gravedad del enfisema la TCAR se ha convertido en una técnica imprescindible en la valoración prequirúrgica del enfisema.

Estudio del mediastino y de la pleura

La TC constituye una excelente técnica para el estudio del mediastino. Discrimina entre distintas densidades como ya se ha comentado previamente: grasa, quistes, aire, calcio y aporta información sobre la localización, extensión y morfología de las lesiones del mediastino. Además, el uso de contrastes intravenosos sirve para ver los grandes vasos, la posible invasión de los mismos, las anomalías vasculares, así como el realce en masas tumorales e inflamatorias. Por tanto, está indicada en la sospecha de masas del mediastino, lesiones de grandes vasos, búsqueda de adenopatías y estudio de extensión tumoral⁽¹⁾.

Dentro de la patología pleural sus indicaciones son numerosas, logra detectar

pequeños derrames y, en ocasiones, diferenciar entre exudado, trasudado y hemorragia según su densidad. Sirve para el diagnóstico de derrames encapsulados, que pueden simular masas en la radiografía de tórax, así como para diferenciar empiemas de abscesos pulmonares. Otras indicaciones son la detección de neumotórax de pequeño tamaño, las complicaciones secundarias a la colocación de tubos de drenaje, el diagnóstico y estudio de extensión de tumores benignos o del mesotelioma. Es, además, un método de gran ayuda para la realización de biopsias guiadas ya que ayuda a seleccionar las zonas con mayor probabilidad de obtener un material diagnóstico positivo⁽¹⁾.

Estudio de la tráquea y los bronquios principales y de otras patologías intratorácicas

La TC es, asimismo, de gran utilidad para la visualización de la vía aérea y de sus distintas patologías: patología congénita, tráquea en sable, estenosis post-intubación, compresión extrínseca, policondritis recidivante, infecciones y tumores. Permite conocer el tamaño y las características de la lesión, su localización, la extensión y las medidas en los tres planos del espacio y la relación con las estructuras adyacentes. Esta capacidad se debe en gran parte a la posibilidad de obtener imágenes y reconstruc-

ciones en múltiples planos del espacio. Los nuevos programas informáticos ofrecen, además, la opción de llevar a cabo endoscopias virtuales.

Es evidente que la TC permite el estudio de otras múltiples patologías intra-torácicas, como ocurre con las alteraciones de la aorta y los grandes vasos del mediastino, de la pared torácica y del diafragma.

Los nuevos equipos de imagen hacen posible conseguir cada día diagnósticos más precisos y fiables, con menos duración de la exploración y de forma más cómoda para el paciente. En el futuro contaremos con equipos todavía más rápidos que los actuales, con mejor resolución espacial, más sencillos de usar y, lo que es todavía más deseable, con una reducción de la dosis de radiación para el paciente.

LA RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética (RM) en el tórax tiene múltiples indicaciones. La posibilidad de hacer estudios dinámicos con cine y las secuencias cada día más rápidas la han convertido en un excelente medio para la patología vascular y cardiaca. Los equipos cada día más rápidos han conseguido reducir de forma importante los artefactos producidos por los movimientos respiratorios y cardiacos. El empleo de la resonancia magnética en la patología respiratoria, en la práctica clínica diaria, queda reducida a casos concretos, para resolver ciertos problemas puntuales y con unas indicaciones limitadas⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Dentro de la patología propiamente respiratoria la RM se recomienda en los casos en los que no puede practicarse una TC por alergia a contrastes yodados, y en niños o embarazadas para evitar las radiaciones. Además, en la evaluación de tumores para estimar la invasión ósea, vascular, del mediastino, del corazón o del diafragma. Asimismo, para evaluar las masas de pared torácica, así como la patología del diafragma y la caracterización de lesiones.

La RM ofrece una serie de ventajas como es la de no precisar contrastes yodados, la ausencia de radiaciones ionizantes, el mejor contraste entre los tejidos blandos y la posibilidad de obtener imágenes en múltiples planos del espacio y de cine. Como inconvenientes hay que citar la claustrofobia que desencadena en algunos pacientes y la contraindicación en portadores de marcapasos o de otros objetos de metal. Es, además, una técnica poco disponible en algunos centros y relativamente cara. La RM consigue estudios anatómicos de gran calidad en múltiples planos anatómicos, así como caracterización de tejidos y estudios dinámicos⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Estudio del carcinoma de pulmón

La TC es la técnica de imagen básica para el estudio de extensión del cáncer de pulmón. Ello se debe, en gran medida, a la gran disponibilidad de esta técnica radiológica en la mayor parte de los centros de nuestro país, a su rapidez y comodidad, aunque tiene algunas limitaciones para el diagnóstico, en especial de las adenopatías del mediastino. La RM es una técnica mucho menos disponible y con una gran demanda asistencial, por lo que quedaría limitada a pacientes seleccionados, para evaluar la invasión de estructuras vasculares y del mediastino, de la pared torácica, del diafragma, del pericardio o de la columna vertebral, cuando la TC sea dudosa⁽²⁸⁾. En el caso de la pared torácica la pérdida de la grasa subpleural y la destrucción ósea permiten valorar la invasión de la misma con una sensibilidad de un 90% y una especificidad de un 86%⁽²⁹⁾. También puede emplearse para el estudio de extensión en el caso de pacientes con alergia a contrastes yodados.

La RM puede discernir entre un tumor central y la atelectasia o consolidación distal al mismo. El pulmón consolidado tiene más contenido de agua por lo que la señal sería distinta a la señal del propio tu-

mor. En pacientes en los que no se puede administrar contrastes yodados la RM ayuda para la valoración de las masas del hilio pulmonar, para distinguir entre lesiones sólidas o estructuras vasculares. También es útil para el análisis de las adenopatías en la extensión del cáncer de pulmón aunque, al igual que la TC, sólo valora el tamaño de las mismas y no discierne entre cambios inflamatorios o tumorales.

La RM es una buena técnica para valorar la invasión de estructuras del mediastino, en especial de grandes vasos, corazón u columna vertebral. Según los criterios de Glazer *et al.*⁽²⁷⁾ un tumor puede ser reseccable si cumple uno o más de los siguientes criterios: a) menos de 3 cm de contacto con el mediastino, b) menos de 90° de contacto con la aorta, y c) un claro plano de grasa entre la masa y el órgano adyacente. La grasa mediastínica se aprecia bien tanto con la TC como con la RM. Sin embargo la invasión vascular, cardíaca, esofágica o vértebras pueden ser valoradas mejor mediante RM, cuando la TC ofrece dudas.

La RM también puede mejorar la TC en la evaluación de la pared torácica y del diafragma debido a la utilización de múltiples planos espaciales, el mejor contraste entre el tejido tumoral y el de la pared, y la buena detección de la grasa de la pared torácica⁽²⁹⁾.

La RM se recomienda en los pacientes con tumores del sulcus superior (tumor de Pancoast), así como para el estudio de extensión de dicho tumor hacia la fosa supraclavicular. La capacidad multiplanar de la RM y la capacidad de diferenciación de los tejidos blandos son de gran utilidad para evaluar la afectación de estructuras como son la grasa, los vasos subclavios y el plexo braquial (Fig. 7).

La radiografía convencional, la TC y la ecografía constituyen las técnicas de elección para el estudio por imagen de la patología pleural, siendo la RM útil en algunos pacientes puntuales, como sucede en

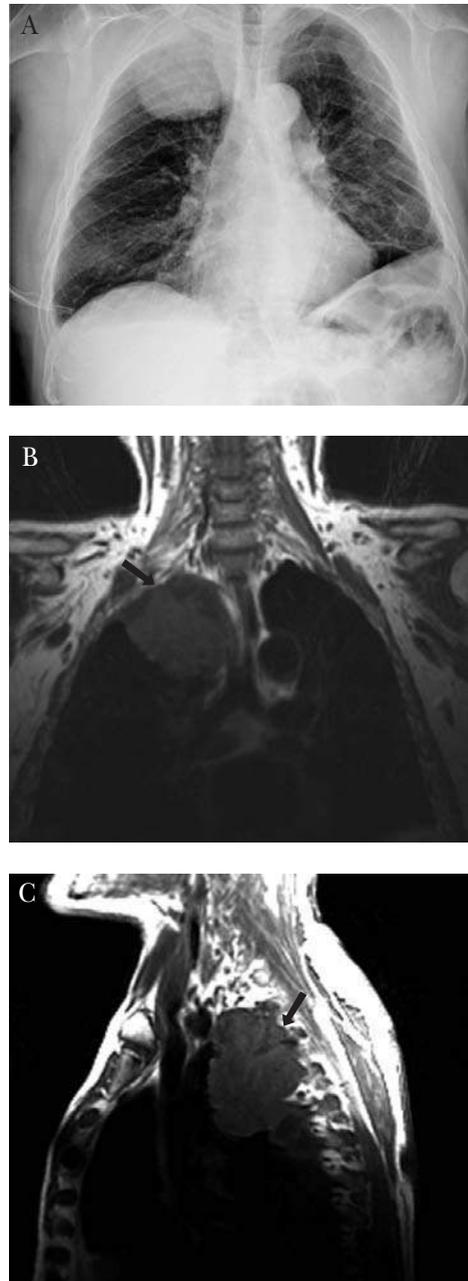


FIGURA 7. A) Radiografía de tórax en un paciente con una masa situada en el lóbulo superior derecho. La resonancia magnética en corte coronal (B) y sagital (C), presenta una lesión tumoral que infiltra la grasa de la fosa supraclavicular y varios arcos costales (flecha).

algunos mesoteliomas pleurales. En ciertos pacientes puede resultar eficaz en la evaluación de la extensión, ya que permite distinguir entre el tejido tumoral y las colecciones de líquido adyacentes, así como su extensión al mediastino, a la pared torácica o al abdomen aunque, en general, la TC suele ser suficiente en la práctica diaria.

Debido a su capacidad de obtener planos sagitales y coronales, la RM aporta importante información en el análisis de la patología diafragmática, como son los tumores, las hernias y las roturas. De esta forma puede verse el diafragma en cortes coronales o sagitales y se pueden detectar defectos o roturas del mismo a través del cual las vísceras abdominales pueden introducirse en la cavidad torácica.

LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen que ofrece información funcional y logra diferenciar las lesiones en relación con su actividad metabólica. Esta técnica se fundamenta en la mayor actividad metabólica de las células de procesos tumorales, infecciosos e inflamatorios en comparación con la de las células y tejidos sanos. La información se obtiene a partir de radionúclidos, emisores de positrones que se usan para marcar biomoléculas, sustratos, fármacos, etc. El sistema PET es capaz de detectar estos fotones y generar la imagen. El radiotrazador más frecuentemente usado es el 2-F-18-desoxi-D-glucosa (18-FDG), un análogo de la glucosa, que sigue su misma vía metabólica, es administrado por vía intravenosa y es captado por las células tumorales. El grado de captación depende del número de células tumorales viables, de la tasa de proliferación celular y del grado de malignidad tumoral.

La captación puede medirse de forma cualitativa comparando con la actividad de estructuras y tejidos vecinos o bien de for-

ma semicuantitativa, mediante el valor estandarizado de captación, en inglés *standardized uptake ratio o value* (SUV). Valores de SUV superiores a 2,5 en el caso del nódulo pulmonar solitario son muy sugestivos de malignidad⁽³⁰⁾.

Actualmente es posible fusionar las imágenes obtenidas con PET y con la TC mediante equipos híbridos, que unen ambas técnicas (PET-TC) (Fig. 8) y así lograr una mayor precisión en las imágenes y una disminución de falsos positivos.

Existen falsos positivos en lesiones inflamatorias o infecciosas metabólicamente activas como son los nódulos reumatoides, las lesiones tuberculosas o fúngicas, las heridas quirúrgicas o las cicatrices postradiación. Los falsos negativos son menos frecuentes e incluyen tumores con baja actividad metabólica, como el carcinoma bronquioloalveolar, el carcinoide, algunos adenocarcinomas o algunas metástasis pulmonares, así como lesiones menores de un cm y los niveles elevados de glucemia.

En el momento actual las aplicaciones clínicas en la patología pulmonar incluyen las siguientes:

Estudio del nódulo pulmonar solitario

En los casos indeterminados, la PET tiene una muy buena sensibilidad (93-100%) y una aceptable especificidad (78-90%), con una exactitud diagnóstica del (92-94%). El valor predictivo negativo es muy elevado⁽³⁰⁻³³⁾, lo que es de gran importancia para excluir malignidad. Por otra parte, un nódulo hipermetabólico con intensidad mayor que la del mediastino o un SUV mayor de 2,5 debe considerarse maligno.

Entre los falsos positivos se incluyen enfermedades granulomatosas activas, como la tuberculosis, la sarcoidosis, las infecciones fúngicas, la neumonía lipoidea, las neumonitis y necrosis tras altas dosis de radiación. Entre los falsos negativos están procesos con bajo grado de malignidad y, por tanto, con baja actividad metabólica como

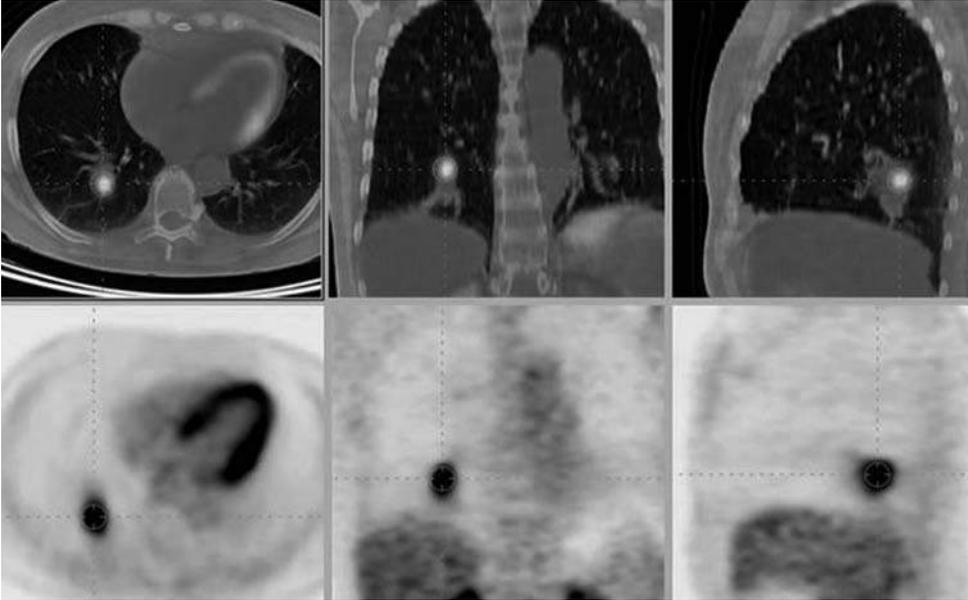


FIGURA 8. Imágenes axiales, coronales y sagitales de PET-TC de un nódulo pulmonar indeterminado. Se detecta una captación de 18-FDG por la lesión nodular del segmento 10 del lóbulo inferior derecho, que correspondió a una lesión neoplásica.

el carcinoma bronquioloalveolar y los tumores carcinoides pulmonares, así como las lesiones inferiores a 6 ó 8 mm^(30,32).

En el estudio de extensión del carcinoma de pulmón

La PET consigue detectar el tejido tumoral en el pulmón y en el mediastino, mostrando una sensibilidad del 82-100% y una especificidad del 81-100%. Es superior a la TC^(16,17,33), tanto en la detección de invasión de estructuras, como de afectación de ganglios mediastínicos. El elevado valor predictivo negativo de esta técnica logra reducir procedimientos diagnósticos invasores. Un resultado negativo permitirá considerar la cirugía como primera opción terapéutica, un resultado positivo deberá confirmarse con otras técnicas^(30,31).

Detección de metástasis sistémicas

La PET es el método no invasor más preciso para la detección de metástasis ex-

tracraneales con una sensibilidad similar a la TC en el caso de las metástasis hepáticas y suprarrenales y con una mayor sensibilidad y especificidad que la gammagrafía ósea en la detección de las metástasis óseas^(16,17,30,31,33). No es adecuada para valorar metástasis en el sistema nervioso central por la alta captación fisiológica del tejido nervioso cerebral.

Además de estas tres indicaciones mencionadas también ha demostrado su utilidad para medir la respuesta terapéutica al tratamiento con radioterapia y quimioterapia, valoración pronóstica y de la supervivencia, planificación de radioterapia en el cáncer de pulmón y detección de enfermedad pleural maligna^(30,33).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jorquero Moya M, Santos Martín E, Sánchez Álvarez-Pedrosa C. Técnicas de imagen en la patología torácica. En: Manual de Neumología y Cirugía torácica. SEPAR 1998. Madrid. Ed. Editores Médicos SA.

2. Tibles CD, Porcaro W. Procedural applications of ultrasound. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 797-815.
3. Caballero P, Tejedor D, Álvarez-Sala R. Indicaciones de la punción transtorácica. *Medicine* 2002; 8: 4158-60.
4. Abad Santamaría N, Melchor Íñiguez R, Izquierdo Patrón M, et al. Derrame pleural paraneumónico y empiema pleural. *Rev Patol Respir* 2008; 11: 116-24.
5. Tateishi U, Gladish GW, Kusumoto M, et al. Chest wall tumors: Radiologic findings and pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23: 1477-90.
6. Herth FJ. Mediastinal staging-the role of endobronchial and endo-oesophageal sonographic guided needle aspiration. *Lung Cancer*. 2004; 45 (Suppl 2): S63-7.
7. Swensen SL, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: Five year experience. *Radiology* 2005; 235: 259-65.
8. Boiselle PM, Ernst A, Karp DD. Lung cancer detection in the 21st century: Potential contributions and challenges of emerging technologies. *AJR Am J Roengenol* 2000; 175: 1215-21.
9. The International Early Lung Cancer Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 255: 1763-71.
10. Bayraktaroglu S, Savafli R, Basoglu OK, et al. Dynamic computed tomography in solitary pulmonary nodules. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 222-7.
11. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 103-22.
12. McLoud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 123-36.
13. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of lung cancer: The guidelines. *Chest* 2003; 123: 129S-136S.
14. Sheperd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-77.
15. Schneider BJ. Non-small cell lung cancer staging: proposed revisions to the TNM system. *Cancer Imaging*. 2008; 30: 181-5.
16. Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, Akin H, Olcmen A, Dincer SI. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 294-9.
17. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500-7.
18. Caballero P, Álvarez-Sala JL. La punción transtorácica como técnica diagnóstica. *An Med Intern* 1998; 15: 1-2.
19. Wescott JL, Rao N, Colley DP. Transthoracic needle biopsy of small pulmonary nodules. *Radiology* 1997; 202: 97-103.
20. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200: 699-706.
21. Ruiz Y, Caballero P, Caniego JL, Frieria A, Olivera MJ, Álvarez-Sala R. Prospective comparison of helical CT with angiography in pulmonary embolism: global and selective vascular territory analysis. Interobserver agreement. *Eur Radiol* 2003; 13: 823-9.
22. Tillie-Leblond I, Mastora I, Radenne F, et al. Risk of pulmonary embolism after a negative spiral CT angiogram in patients with pulmonary disease: 1-year clinical follow-up study. *Radiology* 2002; 223: 461-7.
23. Frieria A, Olivera MJ, Suárez C, Ruiz-Giménez N, Caballero P. Clinical validity of negative helical computed tomography for clinical suspicion of pulmonary embolism. *Respiration* 2004; 71: 30-6.
24. Frieria-Reyes A, Caballero P, Ruiz-Giménez N, et al. Usefulness of fast ELISA determination of D-dimer levels for diagnosing pulmonary embolism in an emergency room. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 499-504.
25. Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999; 211: 555-60.
26. Caballero Sánchez-Robles P, Álvarez-Sala Walter R. Evolución de las pruebas de imagen en la EPOC. *Med Clín* 2007; 8: 35-40.
27. Caballero Sánchez-Robles P, Álvarez-Sala Walter R. Utilidad de los medios convencionales radiológicos en neumología: la tomografía

- computarizada y la resonancia magnética. *Rev Patol Respir* 2006; 9: 100-7.
28. Hatabu H, Stock KW, Sher S, Edinburg KJ, et al. Magnetic Resonance imaging of the thorax. Past, present and future. *Radio Clin North Am* 2000; 38: 593-620.
 29. Padovani D, Mouroux J, Seksik L, et al. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1993; 187: 33-8.
 30. Álvarez CJ, Pozo F. Tomografía de emisión de positrones en el nódulo pulmonar solitario y en el cáncer de pulmón. En: López Encuentra A, Llobregat N, editores. *Cáncer de pulmón*. Monografías NEUMOMADRID. Madrid: Ed Doyma S.L. 2002: 47-57.
 31. Maldonado A, González-Alenda FJ, Alonso M, Sierra JM. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones- tomografía computarizada (PET-TC) en neumología. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 562-72.
 32. Márquez I, De Miguel J, Álvarez-Sala JL. La tomografía por emisión de positrones en el estudio del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 493-8.
 33. Carreras JL. Tomografía por emisión de positrones (PET) en Neumología. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 345-7.

Capítulo 3

Exploración funcional respiratoria

¹L. Puente Maestu, ²F. García Río,
³G. Peces-Barba Romero, ⁴N. González Mangado

¹Sección de Pruebas Funcionales y Broncoscopias. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Sección de Pruebas Funcionales. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ³Unidad de Ventilación Mecánica no Invasiva. ⁴Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las principales pruebas de función pulmonar son la espirometría, la cuantificación de la difusión y los volúmenes pulmonares. Las mediciones de las presiones respiratorias y la curva flujo-volumen (incluida hoy en día en la mayoría de los equipos de espirometría cierto nivel de sofisticación) y las pruebas de esfuerzo son también útiles en circunstancias específicas.

ESPIROMETRÍA

Se trata de la exploración funcional respiratoria más difundida y de mayor utilidad. El desarrollo de los neumotacógrafos ha permitido el registro simultáneo del flujo y del volumen, facilitando la representación del volumen con respecto al tiempo (espirometría) o del flujo en relación con el volumen (curva flujo-volumen) (Fig. 1).

Existen diversas recomendaciones referentes a la forma en la que ha de realizarse la maniobra espiratoria y en cuanto a las especificaciones que han de cumplir los aparatos utilizados, así como al control

de calidad de la exploración⁽¹⁾. La selección de las maniobras se hará en función de que tengan un inicio, duración y finalización satisfactorios, no debiendo existir una diferencia superior a 0,2 L entre las dos mejores curvas de las tres aceptadas⁽¹⁾.

Los parámetros espirométricos más importantes son la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la relación FEV₁/FVC (%). Recientemente, se ha sugerido que el volumen espiratorio forzado a los seis segundos (FEV₆) podría constituir una adecuada alternativa a la FVC, puesto que tiene una similar capacidad de discriminación entre los diferentes patrones de anormalidad y resulta más reproducible y sencillo de determinar⁽²⁾. La curva flujo-volumen aporta algunos parámetros exclusivos, entre los que destacan el flujo espiratorio máximo (PEF) y otros flujos instantáneos. El PEF, máximo flujo registrado en la espiración, se encuentra reducido en caso de obstrucción de la vía aérea o si se realiza un pobre esfuerzo espiratorio. Con aparatos sencillos, denominados *peak flow meters*, es posible medir un

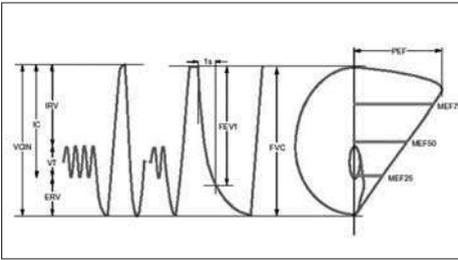


FIGURA 1. Espirometría y curva flujo-volumen lenta y forzada.

análogo del PEF (el *peak expiratory flow*), que se correlaciona estrechamente con el PEF y se utiliza en el control evolutivo de los enfermos asmáticos. Los flujos espiratorios forzados (MEF_{25%}, MEF_{50%} y MEF_{75%}) constituyen parámetros de cierta utilidad en la detección precoz de la obstrucción al flujo aéreo.

Además de la espirometría forzada, resulta aconsejable registrar la capacidad vital lenta (VC). Este parámetro puede ser útil cuando la FVC está reducida y existe obstrucción de las vías aéreas. La espiración lenta origina un menor grado de oclusión de las vías aéreas y frecuentemente el paciente logra exhalar una mayor cantidad de volumen. Por tanto, el cociente FEV₁/VC o índice de Tiffeneau puede resultar más sensible para detectar una obstrucción que el cociente FEV₁/FVC⁽³⁾.

De forma convencional, se considera que el límite inferior de la normalidad para el cociente FEV₁/FVC corresponde a 0,7, mientras que para la FVC y el FEV₁ se sitúa en el 80% de su valor de referencia^(2,4).

La espirometría y la curva flujo-volumen permiten clasificar a los pacientes en diversos patrones de anormalidad. La alteración obstructiva corresponde a una reducción desproporcionada del flujo aéreo máximo en relación al máximo volumen que puede ser desplazado desde el pulmón y se define por un cociente FEV₁/FVC por

debajo del límite inferior de la normalidad⁽⁴⁾. De forma precoz, los trastornos obstructivos pueden originar una morfología cóncava de la curva flujo-volumen y una reducción proporcionalmente mayor de los flujos espiratorios forzados y mesoespiratorios que del FEV₁. Sin embargo, estas alteraciones no son específicas de enfermedad de las pequeñas vías. En fases más avanzadas de la obstrucción, se experimenta una reducción del FEV₁, que es utilizado como criterio de gravedad⁽⁴⁾.

La obtención de una FVC y un FEV₁ reducidos con un cociente FEV₁/FVC normal o casi normal puede plantear dificultades en la interpretación. Lo más habitual es que refleje un fallo del paciente en inspirar o espirar completamente. Sin embargo, también puede producirse en aquellos casos en los que el flujo espiratorio está tan reducido que el paciente no es capaz de exhalar por completo hasta volumen residual⁽³⁾. En este caso, puede ser útil la obtención de la VC. Un colapso precoz de la pequeña vía aérea durante la espiración también puede originar un patrón similar, que se puede sospechar ante una notable mejoría de la FVC y del FEV₁ tras broncodilatadores⁽³⁾.

La alteración ventilatoria restrictiva se define por una disminución de la capacidad pulmonar total (TLC) por debajo de su límite inferior de la normalidad (80% de su valor de referencia) con una relación FEV₁/FVC normal⁽⁴⁾. Aunque el valor de la espirometría en el diagnóstico de la restricción pulmonar es limitado, puede servir para establecer la sospecha ante una FVC disminuida, un cociente FEV₁/FVC normal y una morfología convexa de la rama espiratoria de la curva flujo-volumen. La espirometría tampoco permite discriminar entre las causas de restricción⁽⁵⁾.

La alteración ventilatoria mixta se define por una relación FEV₁/FVC y una TLC

por debajo del límite inferior de la normalidad. Entre otras circunstancias, está presente en la enfermedad granulomatosa crónica, la fibrosis quística, las bronquiectasias, la neumoconiosis y la insuficiencia cardíaca congestiva. Pese a que la existencia de una alteración restrictiva en un paciente con obstrucción ventilatoria no puede ser inferida desde la espirometría, una FVC normal y una relación FEV_1/FVC reducida permiten descartar razonablemente la existencia de una restricción asociada⁽⁵⁾.

El análisis de la curva flujo-volumen también puede resultar de utilidad para la identificación de la obstrucción de las vías aéreas superiores. Mientras que el FEV_1 resulta poco sensible, la morfología de la curva flujo-volumen se altera de forma precoz, mostrando tres patrones diferenciados (Fig. 2)⁽⁵⁾. En la obstrucción fija (estenosis post-intubación, neoplasias endotraqueales o estenosis de ambos bronquios principales), existe una meseta tanto en la rama inspiratoria como en la espiratoria, cuya extensión guarda relación con la obstrucción. En la obstrucción variable extratorácica (parálisis de cuerdas vocales, bocio o lesiones de los quemados), la meseta se localiza en la rama inspiratoria, ya que la presión intratraqueal es negativa y favorece el colapso. Por el contrario, en la obstrucción variable intratorácica (estenosis localizadas dos centímetros por debajo del manubrio esternal), el colapso se produce en la espiración como consecuencia de la compresión dinámica de las vías aéreas⁽⁵⁾.

PRUEBA DE BRONCODILADORES

La administración de un broncodilatador de acción rápida mediante un cartucho presurizado se indica si la espirometría basal muestra una obstrucción o ante la sospecha de asma. En dicho caso, la espirometría debería ser repetida 10-15 minutos después⁽⁴⁾. Se considera que la prueba es

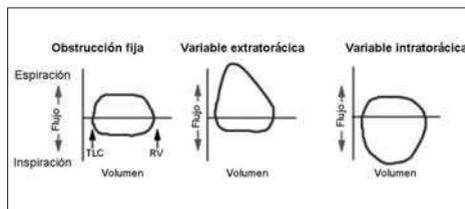


FIGURA 2. Patrones de obstrucción de vías altas detectables mediante la curva flujo-volumen.

positiva cuando se detecta un incremento de la FVC o del FEV_1 de al menos 0,2 l y $\geq 12\%$ con respecto a su valor basal⁽⁴⁾. En situaciones especiales, condicionadas por la falta de medios técnicos o por la inadecuada cooperación del paciente, se podría determinar el flujo espiratorio pico o las resistencias del sistema respiratorio, respectivamente. No se recomienda emplear los índices de flujo mesoespiratorio porque se alteran si el volumen pulmonar cambia durante la prueba.

Es obvio que la presencia de una prueba de broncodilatadores positiva pone de manifiesto la existencia de reversibilidad bronquial. Sin embargo, existen algunas circunstancias en las que se pueden ocasionar falsos negativos: 1) que el enfermo se encuentre en una fase de estabilidad clínica, con valores normales, por lo que el grado de mejoría puede ser limitado; 2) que permanezca bajo el efecto de un tratamiento broncodilatador administrado con anterioridad; 3) una mala técnica de inhalación; y 4) que la broncoconstricción haya sido producida por fenómenos no susceptibles de mejorar con broncodilatadores, tales como la alteración de la arquitectura de las vías aéreas por la respuesta inflamatoria⁽⁶⁾.

La ausencia de respuesta broncodilatadora positiva no debería excluir un ensayo terapéutico de 6-8 semanas con broncodilatadores y/o corticoides inhalados, para reevaluar el estado clínico y el cambio en el FEV_1 al final de dicho período⁽⁴⁾.

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN INESPECÍFICAS

Tratan de identificar si existe una hiperrespuesta bronquial, esto es, una respuesta exagerada de las vías aéreas ante una amplia variedad de estímulos específicos o inespecíficos, de origen químico o físico, que se manifiesta como una obstrucción al flujo aéreo. La provocación inespecífica se puede realizar con agentes directos (metacolina o histamina) o indirectos (AMPc, manitol o solución salina hipertónica), ejercicio o hiperventilación eucápnica^(7,8).

La obstrucción grave al flujo aéreo ($FEV_1 < 1\ l$ ó $< 50\%$ de su valor de referencia), la hipertensión incontrolada o el desarrollo de un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en los últimos tres meses constituyen contraindicaciones absolutas para la provocación bronquial inespecífica⁽⁷⁾. Se considera que existe una respuesta positiva cuando el FEV_1 se reduce en más de un 20% con respecto al valor inicial. La intensidad de la respuesta se expresa mediante el cálculo de la PC_{20} y PD_{20} (concentración o dosis de la sustancia broncoconstrictora que provoca una caída del FEV_1 del 20%)⁽⁷⁾.

CAPACIDAD DE DIFUSIÓN

Cuando hablamos de transferencia o difusión de gases normalmente la identificamos con la del monóxido de carbono, por su amplia difusión en clínica.

En esencia, esta técnica mide la cantidad de monóxido de carbono (CO) transferido desde el alveolo a la sangre, por unidad de tiempo y unidad de presión parcial del CO (TLco o DLco). Los resultados se dan habitualmente en ml/min/mmHg o en mmoles/seg/kPa (unidades SI). Se utiliza el CO como una alternativa a la medición de la capacidad de difusión del oxígeno, porque este último gas planteaba problemas técnicos de muy difícil solución.

Existen múltiples técnicas para medir la TLco, pero la respiración única es la de uso más generalizado y la mejor estandarizada. Consiste en la inhalación de una mezcla de gas que contiene CO y He, la cual, tras un tiempo de apnea, se espira y se recoge una muestra espirada, la capacidad de difusión se mide durante esta apnea.

A pesar de ser la más usada, tiene algunos inconvenientes. Con los sistemas actuales es difícil en personas con poco volumen pulmonar y en niños, obtener una muestra de gas suficiente como para garantizar que la muestra es sólo alveolar sin contaminación del espacio muerto. Esto se puede solucionar, en parte, usando los nuevos analizadores rápidos de infrarrojo, que permiten un análisis continuo del gas y por lo tanto de la difusión en cada punto de la espiración. También algunos pacientes tienen gran dificultad para poder mantenerse en apnea durante los diez segundos que exige la prueba. Otro inconveniente adicional es la extrema dificultad de usar esta prueba durante el esfuerzo.

La medición se ve afectada por el volumen alveolar al cual se efectúa la prueba⁽⁹⁾ por lo que, para valorar bien las restricciones, es conveniente corregir la difusión para el volumen alveolar medido^(10,11). Los cambios en este factor pueden ocurrir tanto en sujetos normales como en pacientes. La anemia condiciona una disminución de la capacidad de difusión y la poliglobulia, por el contrario, un incremento.

Interpretación

Aun en el momento actual, la interpretación de esta prueba es motivo de controversia y ha dado lugar a confusión y discusiones⁽¹²⁾.

Hasta los años 60, se hablaba de la existencia de un bloqueo alveolo-capilar (como mero problema de obstrucción al paso del

TABLA 1. Tabla de diagnóstico diferencial utilizando la espirometría, la prueba de difusión para el monóxido de carbono (TLco) y la *compliance* o distensibilidad.

	C. vital	I.T.	TLco*	Compliance
Asma	N ó ↓	↓↓	N ó ↑	N ó ↑
EPOC tipo bronquitis	N	↓↓	N	N ó ↓
EPOC tipo enfisema	N ó ↓	↓↓	↓↓	↑↑
Restricción intersticial difusa	↓↓	N	↓↓	↓↓
Restricción extraparenquimatosa	↓↓	N	N	N

* corregida para el volumen alveolar

TABLA 2. Causas de alteración de la TLco.

<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad <ul style="list-style-type: none"> - Entrenamiento físico - Asma - Sangrado intra-alveolar (en síndrome de Goodpasture, hemosiderosis idiopática, lupus diseminado, etc.) - <i>Shunt</i> izquierda-derecha - Estenosis mitral (estadios iniciales) • Descensos <ul style="list-style-type: none"> - Enfisema - Anemia - Bronquiolitis obliterante difusa - Fibrosis pulmonar idiopática - Colagenosis - Hipertensión pulmonar primaria - Micro-tromboembolismo de repetición - Valvulopatías cardíacas - Síndrome de Raynaud - Sarcoidosis - Neumoconiosis - Asbestosis - Histiocitosis - Linfangiomatosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Crohn - Eosinofilia tropical - Neumonitis post-radiación - Trasplante de médula ósea - Reacciones a medicamentos (bleomicina, nitrofurantoína, amiodarona, etc.) - Inhalantes tóxicos (humos de combustión, CO, NO, etc.) - Inhalantes orgánicos (alveolitis) - Ingestión de sustancias tóxicas (aceite de colza, paraquat, etc.) - Cirrosis biliar primaria - Adicciones a drogas endovenosas (SIDA) - Embolismo graso - Linfangitis carcinomatosa - Secuelas del distrés respiratorio del adulto - Secuelas de la gripe y neumonía por micoplasma - Enfermedad hepática avanzada - Insuficiencia renal crónica
---	---

gas desde el alveolo al capilar), para posteriormente enfocarlo desde una perspectiva más fisiopatológica, teniendo en cuenta los dos componentes que mide: el factor de membrana y el componente capilar⁽¹³⁾. Esta prueba se altera cuando hay pérdida de parénquima pulmonar funcionante, ya sea de manera global o selectiva capilar. La

alteración puede producirse con un volumen alveolar disminuido (fibrosis), normal (patología vascular) o aumentado (enfisema).

La prueba de difusión se complementa con la espirometría, para ayudarnos en el diagnóstico diferencial de la patología pulmonar y debe ser utilizado como “test”

de rutina (Tabla 1). Su utilidad se puede evaluar sobre patologías agrupadas, aunque múltiples enfermedades pueden alterar la TLco (Tabla 2).

PRESIONES RESPIRATORIAS MÁXIMAS

Es una prueba relativamente sencilla para evaluar la integridad de la musculatura respiratoria. Está indicada cuando se encuentra una disminución no justificada de los volúmenes pulmonares (VC o TLC), o cuando éstos están normales pero se sospecha una afectación sub-clínica respiratoria secundaria a una enfermedad neuromuscular.

Se efectúan dos grupos de mediciones. La máxima presión inspiratoria (MIP) es la presión máxima generada desde volumen residual y mide principalmente la función del diafragma. La máxima presión espiratoria (MEP) es la presión máxima espiratoria generada desde la capacidad pulmonar total. Se deben hacer varias maniobras para asegurar su reproducibilidad y se debe mantener un tiempo mínimo la presión máxima. El equipamiento es muy sencillo (un transductor de presión con un rango de unos ± 200 cm H₂O) y es habitual que se pueda acoplar a los equipos de espirometría. Es una prueba muy dependiente de la colaboración del paciente y con discreto valor predictivo, pero es bastante útil para controlar la evolución de los pacientes con afectación neuro-muscular (miastenia, miopatías, etc.)

VOLÚMENES PULMONARES

Los volúmenes pulmonares deben medirse en todos los casos de descensos de la VC y siempre que exista sospecha de atrapamiento aéreo en la EPOC.

Técnicas

Dilución de un gas inerte

Se realiza respirando en un circuito cerrado que contiene una concentración co-

nocida de un gas inerte, generalmente helio, que gradualmente se va equilibrando con el gas residente en los pulmones. Esto se consigue en menos de 5 min en sujetos normales pero, en casos de EPOC, el tiempo puede ser muy prolongado. Se mide el volumen en el que el sujeto es conectado al circuito, generalmente FRC. Al final de la maniobra el sujeto debe realizar una máxima inspiración y la IC recogida se añade a la FRC para hallar la TLC.

- Limitaciones: infraestimación en casos de EPOC, porque algunas áreas del pulmón no están lo suficientemente ventiladas como para que el helio pueda acceder a ellas, principalmente cuando existen quistes o bullas.

Pletismografía

Se realiza con el sujeto sentado y relajado, dentro del pletismógrafo y partiendo de la posición de reposo (FRC). Durante el procedimiento, una válvula se cierra esporádicamente mientras el sujeto sigue realizando los ciclos inspiratorio y espiratorio. Como la vía aérea está cerrada, no hay movimiento de gas pero, durante el esfuerzo inspiratorio, la presión alveolar se hace subatmosférica. Según la ley de Boyle-Mariotte, una reducción de presión del gas intrapulmonar se acompaña inevitablemente por un pequeño incremento en su volumen; dado que el producto $P \cdot V$ permanece constante, puede llegar a calcularse el volumen pulmonar.

- Limitaciones: esta técnica mide todo el gas torácico más cualquier gas sometible a presión como el de bullas, neumotórax, gas abdominal, etc. En los casos de EPOC, el gas torácico es sobreestimado por el incremento de la resistencia de la vía aérea.

Radiología

Obtenido por reconstrucción a partir de una radiografía de tórax o de la tomografía computarizada.

- Limitaciones: mide todo el gas intratorácico, incluido el de quistes, bullas o espacios no ventilados. Deben sustraerse el tejido y el volumen sanguíneo, que quedarán sobreestimados en casos de ICC o de enfermedades intersticiales. La existencia de alteraciones morfológicas, como la cifoescoliosis, dificulta esta medición.

Variables

FRC

Es el volumen pulmonar existente al final de una espiración tranquila a volumen corriente, En sujetos sanos (relajados y en reposo) supone un equilibrio de reposo mecánico y representa aproximadamente el 50% de la TLC. En la EPOC incrementada sí existe hiperinsuflación estática, de manera que el equilibrio se alcanza a mayores volúmenes. También puede existir hiperinsuflación dinámica como consecuencia de la adaptación al estrechamiento existente en las vías aéreas y al descenso del flujo espiratorio, como puede suceder en algunos casos de EPOC grave en exacerbación o mientras realizan ejercicio físico.

TLC

Es el máximo volumen alcanzable y viene determinado por la capacidad de acortamiento de los músculos inspiratorios y la retracción del sistema respiratorio. Disminuida en la fibrosis por un incremento de la retracción elástica que hace que los pulmones no se sigan expandiendo por su mayor presión de retracción. En el enfisema aumenta la TLC porque la compliancia pulmonar es mayor y los pulmones pueden ser inflados más fácilmente a mayores volúmenes. A veces puede observarse un defecto ventilatorio mixto por coincidencia de dos patologías, por ejemplo, EPOC y fibrosis pulmonar. Esta asociación conduce a una conservación de la TLC a pesar de la fibrosis. Algo similar

puede suceder en casos de fibrosis con enfermedad asociada de la vía aérea, como en la histiocitosis X y algunas enfermedades granulomatosas.

RV

Es un balance alcanzado a mínimos volúmenes. Balance entre la retracción hacia fuera del sistema respiratorio y la fuerza generada por los músculos espiratorios. En las enfermedades obstructivas aumenta el VR y el cociente VR/TLC porque se produce un estrechamiento dinámico que puede llegar al cierre de las vías llega por debajo de la FRC. El RV también puede estar aumentado en otras enfermedades asociadas a un aumento de la resistencia de las vías aéreas, como sucede en el edema pulmonar y la estenosis mitral, así como en las miopatías graves por cambios entre el equilibrio elástico del pulmón y la caja torácica.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA RESPUESTA AL EJERCICIO

Las pruebas de esfuerzo permiten la valoración objetiva de la capacidad de esfuerzo de los pacientes, que es la dimensión funcional más estrechamente relacionada con la actividad en la vida diaria y la calidad de vida relacionada con la salud. Otro aspecto interesante de las pruebas de esfuerzo es que determinadas variables obtenidas de ellas son robustos indicadores de la mortalidad tanto por cualquier causa en poblaciones no enfermas como específicamente en enfermedades respiratorias, como la EPOC, la hipertensión pulmonar primaria, la fibrosis pulmonar y la fibrosis quística. Su uso apropiado simplificaría en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico y evaluación de la intolerancia al esfuerzo. Son también la mejor forma para evaluar la seguridad y de prescribir correctamente el ejercicio en programas de entrenamiento en sujetos mayores de 45 años y en pacientes en

TABLA 3. Indicaciones de las pruebas de esfuerzo en neumología.

- Valoración de la tolerancia al ejercicio y de los factores limitantes del mismo
- Objetivación de la limitación de la capacidad de esfuerzo. Análisis de los factores limitantes de la capacidad de esfuerzo. Distinción entre disnea de origen respiratorio cardiaco
- Estudio de la disnea no explicable por las pruebas en reposo
- Valoración funcional y pronóstica y detección de alteraciones que se producen y empeoran acusadamente con el ejercicio en enfermedades pulmonares crónicas
 - EPOC
 - Enfermedades intersticiales
 - Fibrosis quística
 - Hipertensión pulmonar primaria
- Valoración de la discapacidad en enfermedades respiratorias
- Prescripción de oxígeno ambulatorio y de ejercicio en rehabilitación
- Diagnóstico de broncoespasmo inducido por esfuerzo
- Valoración pre y postoperatoria en el trasplante pulmonar
- Valoración preoperatoria en la cirugía resectiva pulmonar
- Valoración de los efectos de intervenciones terapéuticas

programas de rehabilitación. En fin, las pruebas de esfuerzo permiten el seguimiento de intervenciones o la progresión de enfermedades (Tabla 3).

Prueba de marcha de seis minutos (PM6)

Consiste en medir la máxima distancia que el sujeto es capaz de recorrer en 6 minutos, midiendo también la disnea, frecuencia cardiaca y saturación arterial de oxígeno. Esta prueba se ha vuelto muy popular en la evaluación clínica de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas

por su bajo costo y aparente sencillez, aunque esta apreciación es engañosa ya que sin la adecuada estandarización⁽¹⁵⁾ es una prueba poco válida y poco reproducible. Para su correcta realización se requiere un espacio libre de interrupciones de unos 30 m, señales (conos) para que el sujeto dé la vuelta alrededor de ellas (sin parar a llegar) y reiniciar la marcha, unas instrucciones estandarizadas para el sujeto al igual que un guión estructurado de frases de ánimo y 1 ó 2 repeticiones de prueba al menos la primera vez⁽¹⁴⁾. Se ha demostrado que la capacidad de andar 350 m establece una diferencia pronóstica independiente de la función pulmonar, la disnea y la masa corporal en la EPOC por lo que se incluye en la escala clínica multidimensional BODE⁽¹⁵⁾. También se ha visto que tiene valor pronóstico en la hipertensión pulmonar primaria, donde es una prueba frecuentemente utilizada para evaluar la respuesta a la terapia⁽¹⁶⁾. Finalmente la prueba de marcha es muy útil para demostrar la desaturación durante el ejercicio. Una caída del 4% (acabando por debajo del 92%) se considera significativa. La saturación durante la PM6 se puede utilizar también para titular el flujo a pacientes a los que se les prescriba oxígeno con dispositivos portátiles.

Shuttle walk test (SWT)

Consiste en caminar entre dos marcas separadas por 10 metros a una velocidad que viene marcada por una señal sonora, que al principio es $30 \text{ m} \cdot \text{min}^{-1}$ y se aumenta $10 \text{ m} \cdot \text{min}^{-1}$ cada minuto⁽¹⁷⁾. La prueba finaliza por síntomas o por no haber completado el recorrido en el tiempo fijado (quedarse más de 0,5 m atrás). El parámetro de medida es el número de trayectos que realiza el sujeto hasta finalizar la prueba. Recientemente se ha desarrollado una prueba SWT consistente en un ritmo que es el 85% del máximo obtenido en la prueba de marcha. La ventaja del

SWT es que es más fácil de estandarizar que la PM6, pero su uso está menos difundido.

Prueba de esfuerzo máxima de laboratorio (CPET)

Puede realizarse tanto en una bicicleta ergométrica como en un tapiz rodante y se considera la prueba estándar para el análisis de la respuesta al ejercicio y la valoración de la capacidad aeróbica. La bicicleta tiene la ventaja de que la potencia del esfuerzo es conocida. Proporciona mucha información no disponible por otros medios. Su interpretación, como la de las radiografías, requiere la valoración de la historia clínica y otras pruebas complementarias. Se ha demostrado que ciertos índices de la prueba, como el consumo máximo de oxígeno ($V'O_{2peak}$), la desaturación durante la misma, el equivalente respiratorio de CO_2 y la recuperación de la frecuencia cardíaca en los primeros 2 minutos tras el ejercicio, se relacionan muy bien con la mortalidad por todas las causas, por EPOC, por fibrosis pulmonar idiopática, por hipertensión pulmonar primaria, por insuficiencia cardíaca y por cardiopatía isquémica⁽¹⁶⁾.

Pruebas de potencia constante

En ellas el sujeto realiza el esfuerzo a una potencia constante durante un período determinado de tiempo. La potencia se elige para que esté por encima del "punto crítico", que en términos prácticos se traduce en que suficiente intensidad para que el paciente la termine en más de 3 y menos 10-15 min. La variable fundamental es la duración, también conocida como tiempo hasta el límite de tolerancia (T_{LIM}), pero también se pueden medir otras variables (p. ej., la ventilación minuto, cociente respiratorio y la disnea) iso-tiempo, es decir, comparando el valor de la prueba tras la intervención con el valor en un momento dado antes de la intervención (5 minutos o el minuto en el que acabó la prueba pre-

via) o la capacidad inspiratoria que nos da una idea de la hiperinsuflación dinámica, fenómeno relacionado con la limitación al ejercicio y que no se pudo medir adecuadamente en reposo. Son las pruebas más sensibles a los efectos de intervenciones como tratamiento broncodilatador o rehabilitación.

Otro uso de la prueba constante son la provocación de broncoespasmo. Se considera positivo el resultado cuando el FEV_1 medido varias veces entre los 5 y 25 minutos tras la prueba baja al menos un 12%. Aparece hasta en un 80% de los pacientes diagnosticados de asma bronquial, sin embargo, su indicación se restringe a niños, a sujetos que sólo presenten síntomas con el ejercicio, particularmente si persisten tras un tratamiento adecuado de su asma, o a personas asmáticas cuyos trabajos exijan una gran demanda física, como militares, bomberos, etc.

INDICACIONES DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

- Evaluación de síntomas como tos crónica, sibilancias, disnea, y tos o dolor torácico durante el ejercicio.
- Valoración objetiva del tratamiento broncodilatador
- Seguimiento en sujetos expuestos a agentes neumotóxicos.
- Valoración del riesgo antes de la cirugía torácica o pulmonar.
- Valoración objetiva de la discapacidad.

Disnea crónica

La causa de la disnea puede ser difícil de identificar cuando se desarrolla de forma lentamente progresiva. Muchas veces los pacientes tienen enfermedades cardiopulmonares conocidas, pero los síntomas no guardan proporción con la disfunción demostrable. La especificidad de la H^a clínica en estos pacientes es del 75%⁽¹⁸⁾, así que es necesario un abordaje sistemático (Fig. 3). Las principales etiologías de la dis-

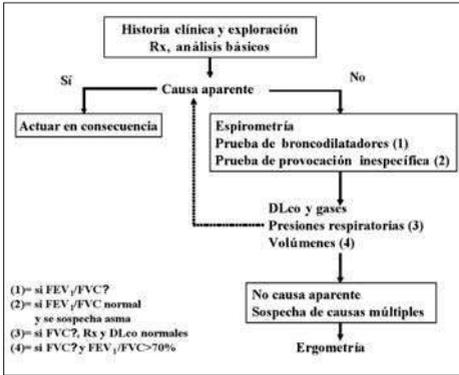


FIGURA 3. Valoración funcional respiratoria en el paciente con disnea crónica.

nea de causa no aparente son el umbral de tolerancia a la disnea disminuido, el desentrenamiento, la ansiedad, el asma, EPOC, enfermedad intersticial y vascular pulmonar o cardiopatías⁽¹⁸⁾. También pueden manifestarse como intolerancia al ejercicio la obesidad, los síndromes de hiperventilación primaria, trastornos del ritmo cardiaco aparentemente controlados en reposo, enfermedades neuromusculares, e hipertiroidismo.

- Pruebas de laboratorio y radiografía deben incluir recuento de glóbulos rojos, radiografía simple de tórax y espirometría. En algunos pacientes con sospecha de enfermedad intersticial no evidente en la radiografía simple, la tomografía computarizada puede aportar información.
- Espirometría: permite el diagnóstico de enfermedades de la vía aérea y detectar enfermedades restrictivas. Se debe complementar con una prueba de broncodilatadores en el caso de que el FEV₁/VC esté bajo y una prueba de provocación inespecífica si la historia sugiere asma y la espirometría no es obstructiva.
- Difusión, volúmenes pulmonares o presiones respiratorias: los volúmenes pul-

monares se reservan para confirmar restricción en pacientes con capacidad vital baja. Las presiones respiratorias están indicadas cuando se sospecha enfermedad muscular o se ha hallado una restricción sin causa aparente

- Prueba de esfuerzo (CPET): está indicada cuando la etiología no queda clara tras la evaluación previa o la disnea es desproporcionada a la disfunción cardiaca o pulmonar conocida. Permite decidir si la disnea es más probablemente de causa cardiaca o pulmonar. Es particularmente útil para detectar desentrenamiento, ansiedad, síndromes de hiperventilación o pacientes con umbrales de disnea bajos.

Exploración funcional pulmonar en la EPOC

La espirometría forzada es la prueba funcional básica para establecer el diagnóstico de EPOC y valorar la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. La obstrucción espirométrica se define por un cociente FEV₁/FVC postbroncodilatador menor de 0,7 y el valor de FEV₁ establece la gravedad de la misma⁽¹⁹⁾. En la valoración inicial de un paciente con EPOC es conveniente realizar la prueba broncodilatadora. Posteriormente, el seguimiento se hace siempre mediante espirometrías postbroncodilatadoras que sirven para detectar casos de lenta o de rápida progresión de la enfermedad mediante la evolución del FEV₁. En los casos de obstrucciones graves y muy graves, el FEV₁ ya es menos útil para detectar la progresión de la enfermedad, siendo recomendable en estos casos acudir a otros parámetros multidimensionales, clínicos y funcionales, como los del BODE⁽¹⁵⁾.

Un descenso en la FVC o la existencia de discordancia entre los valores obtenidos en la VC inspiratoria lenta y la FVC marca la sospecha de atrapamiento aéreo. En estos casos es útil la determinación de los vo-

lúmenes pulmonares para confirmarlo. La simple determinación de la IC puede también ser útil en la detección del atrapamiento aéreo. La relación entre la IC y la TLC tiene valor pronóstico⁽²⁰⁾.

La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLco) está descendida en los casos de EPOC con predominio de enfisema, siendo la prueba funcional más sensible para detectarlo, pudiendo estar disminuida incluso en casos de persistencia de valores normales en la espirometría⁽²¹⁾. Las guías clínicas recomiendan su medición en los pacientes con EPOC grave o muy grave, en la valoración pre-operatoria de candidatos a cirugía pulmonar y en cualquier caso de EPOC en el que se sospeche enfisema⁽¹⁹⁾. En los casos de EPOC grave o muy grave, la exploración funcional debería completarse con una determinación gasométrica arterial.

Las pruebas de ejercicio, tanto la reglada con cicloergómetro como la prueba de marcha de 6 minutos, se correlacionan con las mediciones objetivas de la actividad física habitual y son de utilidad en todos los casos de EPOC grave para el cálculo del índice BODE, así como en la evaluación de la respuesta (farmacológicas, rehabilitación o quirúrgicas) y en la valoración del riesgo quirúrgico en la resección pulmonar⁽¹⁹⁾. Otras pruebas funcionales respiratorias tienen menos utilidad clínica y se reservan para casos específicos de investigación.

Asma

La espirometría es la prueba diagnóstica de primera elección ante la sospecha de asma, para identificar una alteración obstructiva⁽²²⁾. Un FEV₁ reducido confirma la obstrucción, establece su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones⁽²³⁾. No obstante, muchos enfermos con asma pueden tener una espirometría normal o incluso un patrón restrictivo, debido a una reducción de la FVC por atrapamiento aéreo.

Ante la sospecha de asma, se considera respuesta positiva a los broncodilatadores un aumento del FEV₁ > 12% y \geq 200 ml con respecto al valor basal⁽⁴⁾. También se acepta como criterio de broncodilatación un aumento del PEF > 60 l/min ó > 20%⁽²⁴⁾. Un incremento del FEV₁ > 10% con respecto a su valor de referencia parece tener mayor capacidad para discriminar asma de EPOC⁽²⁵⁾. Aunque resulta característica del asma, la reversibilidad bronquial no está presente en todos los pacientes.

La variabilidad, o fluctuación excesiva de la función pulmonar a lo largo del tiempo, resulta esencial para el diagnóstico y control del asma. El índice de variabilidad diurna más recomendable es la amplitud con respecto a la media (PEF máximo – PEF mínimo de cada día/media de dicho día) promediada durante un mínimo de 1-2 semanas y registrado antes de la medicación⁽⁶⁾. Una variabilidad mayor del 20% resulta diagnóstica de asma⁽²²⁾.

La identificación de una respuesta excesiva a un broncoconstrictor puede ser de ayuda diagnóstica en pacientes con sospecha clínica de asma y función pulmonar normal. La provocación bronquial inespecífica por agentes indirectos muestra una mejor relación con la inflamación y una mayor sensibilidad a los glucocorticoides⁽⁸⁾. Además, el manitol ofrece la ventaja de tratarse de un polvo seco, por lo que puede administrarse mediante un cartucho presurizado⁽²⁶⁾. No obstante, todavía queda por aclarar si la provocación bronquial indirecta aporta más beneficio diagnóstico que la directa. El broncoespasmo inducido por el ejercicio puede ser identificado mediante provocación bronquial por ejercicio o por hiperventilación eucápnica⁽⁷⁾.

La provocación bronquial tiene una elevada sensibilidad, pero una limitada especificidad^(7,27). Mientras que una prueba negativa puede ser útil para excluir el diag-

TABLA 4. Criterios de asignación del porcentaje de discapacidad en las enfermedades respiratorias crónicas*.

<p>El paciente presenta patología respiratoria y se cumplen estas condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clase 1: 0% <ul style="list-style-type: none"> - FVC igual o superior al 65% y - FEV1 igual o superior al 65% y - FEV1/FVC igual o superior al 63% y - DLCO igual o superior al 65% y - VO₂ máxima superior a 23 ml/kg/mm • Clase 2: 1 a 24% <ul style="list-style-type: none"> - FVC entre 60 y 64% o - FEV1 entre 60 y 64% o - FEV1/FVC entre 60 y 62% o - DLCO entre 60 y 64% o - VO₂ máxima entre 21-22 ml/kg/mm o - METS > 7 y - Las manifestaciones clínicas son compatibles con los parámetros anteriores. • Clase 3: 25 a 49% <ul style="list-style-type: none"> - FVC entre 59 y 51% o - FEV1 entre 59 y 41% o - FEV1/FVC entre 59 y 41% o - DLCO entre 59 y 41% o - VO₂ máxima entre 20 y 15 ml/kg/mm, o - METS igual o > 3 y menor o igual a 7 y 	<ul style="list-style-type: none"> - Las manifestaciones clínicas son compatibles con los parámetros anteriores <ul style="list-style-type: none"> • Clase 4: 50 a 70% <ul style="list-style-type: none"> - FVC inferior o igual al 50% o - FEV1 inferior o igual al 40% o - FEV1/FVC inferior o igual al 40% o - DLCO inferior o igual al 40% o - VO₂ máxima inferior a 15 ml/kg/mm o - PaO₂ basal (sin oxigenoterapia) inferior a 60 mm Hg en presencia de: hipertensión pulmonar, cor pulmonale, incremento de la hipoxemia después del ejercicio o poliglobulia, o - PaO₂ basal (sin oxigenoterapia) inferior a 50 mm Hg confirmada en al menos tres determinaciones. En niños será suficiente una sola determinación, o - METS < 3 y - Las manifestaciones clínicas son compatibles con los criterios anteriores • Clase 5: 75% <ul style="list-style-type: none"> - Se cumplen los parámetros objetivos de la clase 4 y depende de otra persona para realizar las actividades de autocuidado
---	---

* Criterios adicionales específicos para varias enfermedades respiratorias⁽³⁰⁾.

nóstico de asma en un paciente que no está utilizando glucocorticoides inhalados, una prueba positiva no siempre asegura que tiene asma. La hiperrespuesta bronquial también está presente en otras enfermedades como la rinitis alérgica, EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística o insuficiencia cardíaca. En cualquier caso, la provocación bronquial resulta más rentable cuando existe incertidumbre diagnóstica⁽²⁷⁾.

Algunos parámetros inflamatorios también resultan útiles en el diagnóstico y control del asma. La fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en sujetos no fumadores y que nunca han utilizado glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia

a un FEV₁ reducido⁽²⁸⁾. Además, la determinación periódica de la FENO parece especialmente útil para monitorizar la eficacia y necesidad del tratamiento con glucocorticoides inhalados en estos enfermos⁽²⁸⁾.

Enfermedades restrictivas

Los trastornos que causan restricción (disminución de los volúmenes pulmonares) pueden dividirse en 3 grupos:

- Enfermedades del parénquima pulmonar que causan cicatrización del intersticio (enfermedad pulmonar intersticial) o rellenan los espacios aéreos con exudado (neumonitis aguda).
- Alteraciones de la pared torácica o la pleura.

- Enfermedades neuro-musculares.

La historia y la exploración suelen ser útiles para diferenciar dichos trastornos. La espirometría es de gran utilidad para detectarlas y en el seguimiento (la VC) pero rara vez permiten determinar la causa. La TLco es útil para distinguir entre enfermedades intersticiales de otras causas (Tabla 1). Parte de este descenso es debido a la disminución del volumen alveolar, que puede ser corregido⁽¹⁰⁾, el resto es debido a alteraciones estructurales. Esta prueba es muy sensible, para detectar alteraciones que no son apreciadas por otras técnicas (espirometría, Rx, etc.). Se ha observado que en pacientes con evidencia histológica de afectación intersticial y radiología normal, el 71% tenían un "test" por debajo del 80%. No obstante, no parece guardar muy buena correlación con la severidad de la afectación en la fibrosis pulmonar idiopática, aunque sí se ha encontrado entre la supervivencia y el valor inicial del "test" en la fibrosis pulmonar y en la esclerosis sistémica.

Tampoco permite diferenciar entre las diferentes patologías intersticiales (sarcoïdosis, histiocitosis X, linfangitis, etc.), aunque pueden existir diferencias cuantitativas en el grado de afectación cuando se estudian por grupos.

En sujetos sometidos a trasplante de medula ósea se encuentra también una relación entre la TLco y la enfermedad de injerto contra huésped.

Los mecanismos implicados en la disminución de la difusión también son múltiples, pero el grosor de la membrana al que antes se le daba importancia primordial, parece de poca importancia frente a la pérdida de superficie capilar, que afecta tanto al Vc directamente como al Dm de un modo indirecto.

Para el diagnóstico diferencial de estas enfermedades con otras restricciones de origen extrapulmonar (neuro-miopatías, alteraciones de pared o pleura, falta

de colaboración, etc.), es muy útil el uso del coeficiente de corrección "Z", que hemos mencionado.

La espirometría, junto a la TLco, son también muy útiles para el seguimiento de la patología intersticial (fibrosis pulmonar, neumonitis, etc.), tanto para ver la evolución natural de la enfermedad y conocer si existe un deterioro de cara a iniciar un tratamiento, (ejemplo en la sarcoidosis), como para evaluar la respuesta al tratamiento instaurado (fibrosis pulmonar). Ambas pruebas se incluyen en la mayoría de los protocolos de seguimiento.

Valoración de discapacidad

En la legislación de la mayoría de los países que reconocen y subsidian la invalidez^(29,30), el componente fundamental para su evaluación es la pérdida funcional. En las enfermedades crónicas del aparato respiratorio la disfunción que más discapacidad produce es la intolerancia al ejercicio, particularmente al que implica grandes grupos musculares como andar.

A pesar de que las pruebas de función basal guardan una correlación sólo discreta con la tolerancia al ejercicio, la legislación vigente (RD 1971/1999), siguiendo criterios de simplicidad y disponibilidad, permite definir la discapacidad laboral por criterios funcionales en reposo y también reconoce a la V'O₂ máx y la desaturación en el ejercicio como criterios (Tabla 4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
2. Swanney MP, Beckert LE, Frampton CM, Wallace LA, Jensen RL, Crapo RO. Validity of the American Thoracic Society and other spirometric algorithms using FVC and forced expiratory volume at 6 s for predicting a reduced total lung capacity. *Chest* 2004; 126: 1861-6.
3. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of pulmonary function "test"s. A

- practical guide. Nueva York, Lippincott-Raven Publishers, 1997.
4. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function "test"s. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
 5. Pride NB. "test"s of forced expiration and inspiration. *Clin Chest Med* 2001; 22: 599-622.
 6. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function "test"s. Asthma outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: S9-S18.
 7. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge "test"ing - 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
 8. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 19-26.
 9. González Mangado N, Lahoz Navarro F. Factores que afectan al factor de transferencia para el CO en el pulmón. con especial referencia a cambios en el volumen alveolar. *Arch Bronconeumol* 1982; 18: 152-5.
 10. González Mangado N, Vallejo Galbete J, Lahoz Navarro F. Desarrollo de una nueva constante de difusión no afectada por cambios en el volumen alveolar. *Arch Bronconeumol* 1985; 21: 4-8.
 11. González Mangado N, Avilés Inglés MJ, Peces-Barba G, Arévalo González M, Lahoz Navarro F. A simple method of correcting diffusing capacity for alveolar volume reduction in restrictive lung diseases. *Respiration* 1987; 52: 163-70.
 12. Weinberger SE, Johnson TS, Weiss ST. Use and interpretation of the single-breath diffusing capacity. *Chest* 1980; 78: 483-8.
 13. Cotes JE. Measurement of transfer factor (Diffusing capacity) and its subdivisions. En: *Lung Function: Assessment and application in medicine*. Fifth edition. Cotes JE. Blackwell Scientific Publications, 1993; 299; 324.
 14. ATS: statement: guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166; 11-17.
 15. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
 16. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007 Jan; 29(1): 185-209
 17. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction *Thorax* 1992; 47: 1019-24
 18. Pratter, MR, Curley, FJ, Dubois, J, Irwin, RS. Cause and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2277.
 19. Peces-Barba G, Barbera JA, Agusti AGN, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, Jardim J, López-Varela V, Montemayor T, Monsó E y Viejo JL. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la EPOC SEPAR-ALAT. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 271-81.
 20. Casanova C, Cote C, de Torres JP et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-7.
 21. McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax*. 1992; 47: 144-9.
 22. Grupo español para el manejo del asma. Guía Española para el Manejo del Asma. Barcelona, Ediciones Mayo, 2003.
 23. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004; 126: 1875-82.
 24. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992; 47: 162-6.
 25. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 429-36.
 26. Anderson SD, Brannan J, Spring J, et al. A new method for bronchialprovocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of manitol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 758-65.

27. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 23-30.
28. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006; 61: 817-827.
29. Ortega F, Montemayor T, Sánchez A, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing and the criteria used to determine disability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 747-51.
30. Real Dcreto 971/1999. http://www.juridicas.com/base_datos/Admin/rd1971-1999.html#anexo1c4.

Capítulo 4

Broncoscopia

A. de Pablo Gafas¹, J.L. García-Satué²,
J. Flandes Aldeyturriaga³, P. Navío Martín⁴

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. ³Servicio de Neumología. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ⁴Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

La broncoscopia es una técnica que permite explorar el árbol bronquial, obtener muestras respiratorias para su estudio y en ocasiones aplicar tratamientos endoscópicos, todo ellos de gran ayuda para el estudio y tratamiento de enfermedades respiratorias. La broncoscopia flexible se ha impuesto en la práctica diaria de la neumología, como técnica fundamentalmente diagnóstica, mientras que la broncoscopia rígida en la mayoría de los casos se utiliza con fines terapéuticos. La realización de cada una de ellas precisa conocer no sólo la técnica, sino las indicaciones y diferentes tomas de muestras que han de tomarse según el diagnóstico de sospecha. La exploración del árbol bronquial y especialmente la toma de muestras o actuación terapéutica no está exenta de riesgos, por lo que deben ser identificados cada uno de los factores que incrementen el riesgo de complicaciones, para evaluar el riesgo-beneficio en cada caso en concreto. Aunque infrecuentes, la broncoscopia, en cualquiera de sus dos versiones, puede ocasionar complicaciones, en ocasiones gra-

ves, que deben ser conocidas y vigiladas para su resolución. A pesar de ser una técnica disponible desde principios del siglo XX, los avances tecnológicos están incorporando novedades para aplicar a través de broncoscopio rígido o flexible de tal manera, que en los últimos 20 años estamos asistiendo a un constante desarrollo de mejoras tanto diagnósticas como terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

Aunque ya desde principios del siglo XX se disponía de broncoscopios rígidos para la exploración del árbol bronquial, es sin duda a partir de los años 60, con el desarrollo del fibrobroncoscopio o broncoscopio flexible, cuando esta técnica permite obtener un alto rendimiento diagnóstico en muchas patologías respiratorias, con un índice bajo de complicaciones (Fig. 1). A partir de entonces los avances tecnológicos aplicados a través del fibrobroncoscopio han hecho que las indicaciones diagnósticas, terapéuticas o con fines de investigación estén en constante desarrollo, aun en la actualidad. Sin embargo, la comple-

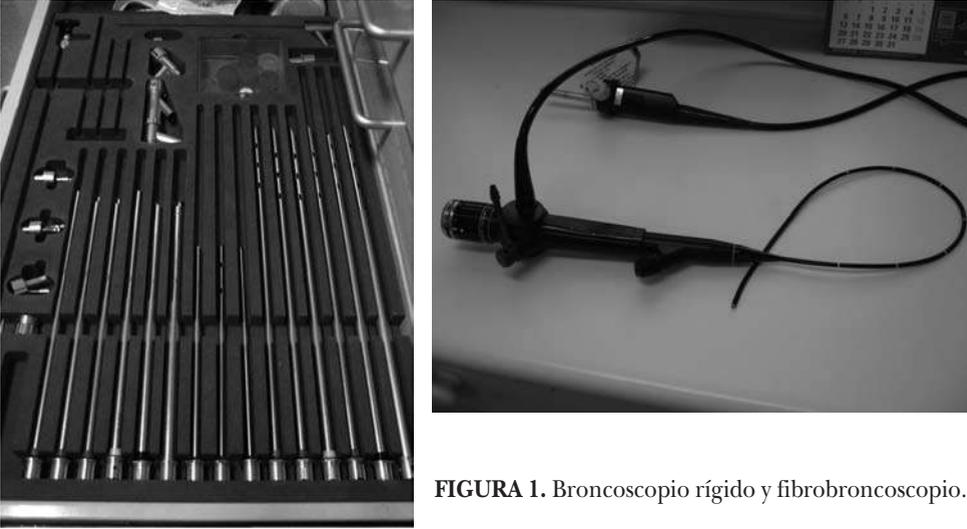


FIGURA 1. Broncoscopio rígido y fibrobroncoscopio.

jjidad de las pruebas a realizar durante esta técnica ha incrementado la duración de la exploración y el riesgo de complicaciones por lo que los posibles riesgos y medidas de prevención deben ser bien conocidos antes de decidir su realización.

Cuando parecía que la broncoscopia rígida había sido desplazada por las múltiples aplicaciones del broncoscopio flexible, hemos asistido en los últimos 20 años a un resurgimiento de la primitiva broncoscopia rígida, como instrumento terapéutico fundamentalmente de patología obstructiva de vía aérea. Tanto es así que en la actualidad no es posible hablar de una técnica sin verse obligado a mencionar la otra.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA FIBROBRONCOSCOPIA

Indicaciones

La fibrobroncoscopia (FB) o broncoscopia flexible es una exploración que, debido a su capacidad de visualizar los bronquios y a la posibilidad de tomar muestras respiratorias, tiene un papel fundamental

en el diagnóstico de muchas enfermedades neumológicas (Tabla 1), e indicaciones terapéuticas recogidas en la tabla 2. Por último, existen otras indicaciones realizadas con fines de estudio o dentro de ensayos clínicos que pertenecen tanto al terreno diagnóstico como al terapéutico y que todavía no están establecidas fuera de los estudios de investigación. Entre ellas se encuentran las biopsias bronquiales en el estudio fisiopatológico y terapéutico de asma y EPOC, el estudio del BAL en diferentes patologías y en nuevos tratamientos de enfermedades autoinmunes y la colocación de fenestraciones o dispositivos valvulares como tratamiento del enfisema pulmonar severo.

De las indicaciones diagnósticas quizás la más frecuente es la sospecha de cáncer de pulmón. La rentabilidad diagnóstica de la BF en este terreno es alta, especialmente en las lesiones centrales visibles, en las que la unión de las biopsias con el lavado bronquial y cepillados diagnóstica más del 90% de las neoplasias. En las lesiones periféricas o cánceres no endoscópicamente visibles la rentabilidad desciende, aunque vuelve a aumentar de forma signi-

TABLA 1. Indicaciones diagnósticas de la fibrobroncoscopia.

1. En neoplasias pulmonares guiados por síntomas o alteraciones radiológicas:
 - a) Diagnóstico histológico
 - b) Estadificación
 - c) Evaluación de la respuesta al tratamiento
2. Estudio del origen de una citología de esputo sospechosa o maligna
3. Estadificación de neoplasias no pulmonares que afectan al tórax como esófago, masas mediastínicas, linfomas o metástasis pulmonares
4. Estudio etiológico de síntomas inexplicados: hemoptisis, tos crónica, disfonía, estridor, disnea, síndrome de vena cava superior
5. Alteraciones radiológicas de etiología incierta como:
 - a) Atelectasias o pérdidas de volumen
 - b) Neumonías cavitadas o abscesos pulmonares
 - c) Neumonías de lenta resolución
 - d) Infiltrados recurrentes
 - e) Lesiones nodulares
 - f) Derrame pleural
 - g) Parálisis diafragmática
6. Estudio de enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID).
7. Estudio microbiológico en patología infecciosa pulmonar
 - a) Neumonía de evolución tórpida
 - b) Neumonía en inmunosuprimidos o pacientes en ventilación mecánica
 - c) Sospecha de tuberculosis sin aislamiento del bacilo en el esputo
8. Evaluación de patología en la vía aérea:
 - a) Parálisis de cuerda vocal
 - b) Valoración de integridad de la vía aérea postraumática o en quemados
 - c) Sospecha de fistula traqueoesofágica
 - d) Sospecha de fistula de muñón quirúrgico
 - e) Valoración de traqueostoma previo a la retirada de cánulas.
 - f) Diagnóstico y seguimiento de estenosis traqueales o bronquiales
 - g) Neumotórax persistente
9. Diagnóstico en pacientes con trasplante pulmonar de:
 - a) Complicaciones posquirúrgicas de la vía aérea
 - b) Detección de rechazo agudo en pacientes asintomáticos en determinados períodos de máxima incidencia
 - c) Distinción entre procesos infecciosos o rechazo ante síntomas, alteraciones radiológicas o deterioro de función respiratoria
10. Verificación del correcto posicionamiento de tubos de intubación endotraqueal

ficativa si se recogen las muestras con guía fluoroscópica.

El estudio de enfermedades intersticiales pulmonares difusas (EPID) constituye otra importante indicación de la FB, incluyendo la realización de un lavado broncoalveolar y/o biopsia transbronquial. Hay

patologías en las que es más probable alcanzar un diagnóstico de seguridad, como en sarcoidosis, alveolitis alérgica extrínseca, histiocitosis X, amiloidosis, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar, neumonía organizada criptogénica (NOC), eosinofilia pulmonares y neumoconiosis,

TABLA 2. Indicaciones terapéuticas de la fibrobroncoscopia.

1. "Toilette bronquial" o aspiración de secreciones en atelectasias pulmonares
2. Extracción de cuerpos extraños
3. Repermeabilización de la vía aérea obstruida por tumores (mediante electrocauterio, plasma de argón, crioterapia, terapia fotodinámica, braquiterapia, dilataciones, etc.)
4. Colocación de prótesis autoexpandibles
5. Cierres de fistulas broncopleurales con inyecciones de diferentes sustancias que actúan como pegamentos quirúrgicos
6. Intubaciones orotraqueales o nasotraqueales difíciles
7. Lavado broncoalveolar terapéutico en la proteinosis alveolar

mientras que en el resto su papel es sólo orientativo.

Contraindicaciones

La tabla 3 recoge las contraindicaciones que deben ser valoradas antes de la realización de una FB. Al ser una exploración de enorme valor diagnóstico, las contraindicaciones absolutas son muy pocas pero deben ser tenidas en cuenta. Es importante intentar resolver las contraindicaciones relativas, como transfusiones de plaquetas, supresión de anticoagulación oral o antiagregación, administración de vitamina K, etc. antes de descartar su realización. Dado el alto valor diagnóstico de la BF, debe hacerse una valoración riesgo-beneficio en cada caso concreto antes de considerar la contraindicación de esta técnica diagnóstica o terapéutica.

REALIZACIÓN DE UNA FIBROBRONCSCOPIA

Preparación del paciente

Antes de realizar la FB es necesario disponer de la historia clínica del paciente

TABLA 3. Contraindicaciones de la fibrobroncoscopia.

Contraindicaciones absolutas

1. Ausencia de consentimiento informado
2. Inexperiencia del médico
3. Instalaciones o dotación técnica no adecuada
4. Incapacidad de mantener una oxigenación adecuada del paciente durante la exploración a pesar de O₂ a altas dosis
5. Coagulopatía no controlada (no coagula o plaquetas de menos de 20.000)

Contraindicaciones relativas

1. Falta de colaboración del paciente
2. Anticoagulación con INR > 2 o antiagregación, plaquetopenia < 50.000 o Uremia con creatinina > 3 para la realización de biopsias
3. Cardiopatía inestable (angina, arritmias, insuficiencia cardiaca)
4. Insuficiencia respiratoria o patología respiratoria severa: (EPOC severo, asma inestable, hipoxemia refractaria, hipercapnia, hipertensión pulmonar severa). En algunos de estos pacientes el uso de la válvula de Boussignac durante la exploración puede permitir su realización
5. Mala situación del paciente por mal estado nutricional, edad muy avanzada, debilidad
6. Embarazo (por riesgo de la medicación sedante para el feto)
7. Síndrome de vena cava superior contraindica las biopsias transbronquiales por riesgo de sangrado, pero no la exploración por FB y biopsias bronquiales

para poder precisar los objetivos de la exploración. Una radiografía de tórax posteroanterior y lateral reciente y, preferiblemente, la tomografía axial computerizada (TAC) torácica, son esenciales para planificar y dirigir las diferentes muestras

a realizar. Se aconseja disponer de una exploración funcional respiratoria, siendo necesaria si se sospecha enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La gasometría arterial no es imprescindible salvo si el FEV1 es inferior al 40% o una saturación arterial de menos del 92%. Del mismo modo la analítica con pruebas de coagulación es aconsejable si se va a realizar muestras con cepillado, punción o biopsia⁽⁸⁾. En general se consideran suficientes la existencia de plaquetas superiores a 50.000 y un INR menor de 1,5 para la realización de la FB. Si el enfermo recibe tratamiento con anticoagulación oral, ésta debe suspenderse los días previos, siendo necesario el paso a heparina i.v. que se suspenderá 6 horas antes de la exploración o a heparinas de bajo peso molecular que se suspenden 12 h antes. Respecto a los antiagregantes existen dudas sobre el mayor riesgo de sangrado con la aspirina y, aunque no existe suficiente información con el clopidogrel, se sugiere suspender estos fármacos 3 a 5 días previos.

Para evitar la aspiración de contenido gástrico es necesario el ayuno de sólidos al menos 4 horas antes y de líquidos 2 horas antes de la FB. Del mismo modo hay que recordar la necesidad de prolongar el ayuno al menos 2 horas después de la prueba debido a la anestesia residual de la vía aérea superior. Es imprescindible que el enfermo reciba una información lo más completa posible y siempre adaptada a sus características. Deberá explicarse por parte del médico o de la enfermera competente en que consiste la técnica y siempre las posibles complicaciones. Después de contestar y aclarar todas las dudas que tenga el paciente, se debe exigir la firma del consentimiento informado específico de la prueba. Este consentimiento deberá guardarse junto al informe de la exploración en la historia del paciente.

Premedicación del paciente

La administración subcutánea de atropina, para reducir el volumen de secreciones, ha sido de uso habitual en muchos centros, si bien su utilidad no ha sido demostrada. Deben administrarse broncodilatadores, justo antes de la FB, en todos los pacientes con hiperreactividad bronquial con el fin de prevenir la broncoconstricción que en ocasiones desencadena el empleo de los anestésicos locales y la propia FB.

Se debe ofrecer la sedación a todos los pacientes salvo que exista contraindicación. Su empleo mejora el confort, la tolerancia y la aceptación de la prueba. El objetivo es conseguir una "sedación consciente" buscando fundamentalmente la amnesia y disminuir la ansiedad pero manteniendo adecuado nivel de ventilación espontánea, sin alteraciones hemodinámicas y conservando la capacidad de respuesta a estímulos. El uso de sedación incrementa el riesgo de complicaciones, por lo que debe ser usado siempre y cuando se disponga de personal suficiente y entrenado en su manejo y la sala de FB reúna las condiciones físicas adecuadas para garantizar la resolución de posibles complicaciones. El fármaco más usado es el midazolam por presentar una vida media corta, rapidez de aclaración y la facilidad de revertir sus efectos con flumazenilo. Otros, como propofol, fentanilo, remifentanilo, etc., permiten alcanzar niveles más profundos de sedación, siendo más empleados por anestelistas. El empleo de sedación supone un aumento de las posibles complicaciones y existen guías y normativas para su correcta utilización^(9,10).

Independientemente de la sedación, la FB exige una buena anestesia local. La lidocaína es la droga más utilizada. Las fosas nasales y la orofaringe se pueden anestesiar bien con nebulización, con instilación en bolos según avanza el fibrobroncoscopio o mediante lidocaína en forma de gel. En las

cuerdas vocales se prefiere la administración mediante punción transtraqueal en la membrana cricotiroidea, si bien también se puede anestesiar mediante la instilación de pequeños bolos desde la orofaringe. Después de pasar las cuerdas vocales es necesario continuar la administración de lidocaína dentro del árbol bronquial, tras aspirar las secreciones existentes, según la necesidad. Aunque la lidocaína se elimina con la aspiración, la tos y la deglución, parte es absorbida por el tracto respiratorio, por lo que la dosis administrada no debe pasar de 8 mg/kg para evitar convulsiones y depresión respiratoria, especialmente en ancianos y pacientes con enfermedades cardíacas o hepáticas.

Técnica de exploración

La vía de inserción más frecuente es la nasal, recomendando la introducción por el meato inferior. El enfermo debe permanecer tumbado o ligeramente sentado y el endoscopista se colocará bien en frente del paciente bien detrás de éste. Si no es posible la vía nasal se introduce por vía oral, a través de una pieza mordedor para proteger el fibrobroncoscopio de posibles mordeduras.

La FB siempre debe realizarse en un hospital, aunque en muchos casos se realiza de forma ambulatoria sin precisar hospitalización. Se debe monitorizar con pulsioximetría y administrar oxígeno mediante gafas nasales, si es necesario, para mantener saturaciones arteriales mayores al 90%. Se aconseja disponer de monitorización ECG y de tensión arterial, que son imprescindibles junto a una vía venosa, si se realiza sedación. Del mismo modo debe disponerse, en la sala de exploración, de un equipo de resucitación cardiopulmonar y material para la intubación.

Los requerimientos de personal, espacio y organización se han descrito recientemente a nivel nacional⁽¹¹⁾.

PRUEBAS A REALIZAR A TRAVÉS DE FIBROBRONCOSCOPIA: INDICACIONES Y TÉCNICA DE CADA UNA

Una FB incluye la exploración del árbol bronquial y la toma de diferentes muestras respiratorias a través de varias técnicas, de mayor o menor rentabilidad según cada indicación, por lo que es fundamental la valoración previa del paciente por quien realiza la FB para elegir las técnicas más adecuadas en cada caso⁽¹²⁾.

Exploración

La realización de la FB supone la visualización tanto de la vía aérea superior (hasta cuerdas vocales) como de la inferior. Se debe realizar una descripción completa de todos los hallazgos. Habitualmente, con un broncoscopio de 5 mm de diámetro, se puede introducir en todos los bronquios segmentarios, lo que permite, además, la visualización de casi todos los bronquios subsegmentarios. Siempre se debe explorar los dos árboles bronquiales, y se aconseja empezar, por el teóricamente sano. En las paredes bronquiales nos debemos fijar tanto en el color, como en el grosor, el aspecto de su superficie, la vascularización y su movilidad. Del mismo modo se describirá la existencia o no de secreciones, así como su aspecto y su localización. Cualquier alteración anatómica, estructural o patológica debe ser descrita.

Broncoaspirado

Es la mezcla de secreciones existentes en el árbol bronquial junto a anestesia y, en ocasiones, suero que se recoge directamente por el canal de trabajo del fibrobroncoscopio. Por presentar contaminación, por su paso a través de la vía aérea superior, su rendimiento en el análisis microbiológico está disminuido, salvo la presencia de patógenos obligados (tuberculosis, fundamentalmente). Su principal utilidad es el diagnóstico citológico del carci-

noma broncogénico si bien las posibles células tumorales recogidas pueden proceder de una neoplasia de vías altas o esófago, siendo entonces una contaminación externa al árbol bronquial. El rendimiento diagnóstico aumenta si se envía para su análisis todo el material recogido tanto antes como después de la toma de biopsias o cepillado bronquial si bien, en ocasiones, se puede remitir por separado.

Cepillado citológico

Consiste en cepillar o frotar una lesión endobronquial con pequeños cepillos que se introducen a través del canal de trabajo. Se utilizan cepillos de un solo uso que van protegidos en una vaina externa para evitar la pérdida de material al extraerlos. Su principal indicación es el diagnóstico del carcinoma, complementando la biopsia bronquial. Se aconseja realizarlo después de ésta debido a que con frecuencia se produce sangrado, a veces importante, e impediría la realización correcta de la biopsia. También se puede llevar a cabo en nódulos o masas periféricas mediante control radioscópico.

Biopsia bronquial

Permite obtener, de manera fácil, muestras de cualquier alteración que se encuentre durante la realización de la FB. Se obtienen pequeños fragmentos de 1 a 3 mm y, en general, se aconseja tomar un número no inferior a 4-6 de cada lesión. Cuando se encuentran zonas de necrosis se debe profundizar en la lesión para poder realizar el diagnóstico de forma correcta. Existen distintos tipos de pinzas de biopsia, con o sin dientes en los bordes, fenestradas o no, o con aguja de anclaje.

La indicación principal es el diagnóstico de las neoplasias con un rendimiento superior al 90% en lesiones endobronquiales visibles. El rendimiento baja en las lesiones periféricas, dependiendo del tamaño y la localización del nódulo o masa.

En estos casos siempre se combina con el cepillado y el broncoaspirado. Con frecuencia se produce hemorragia que suele ser leve, y no debe ser retirado el broncoscopio hasta comprobar el cese del sangrado.

Biopsia transbronquial

Consiste en la obtención, mediante las mismas pinzas de biopsia bronquial, de muestras de parénquima pulmonar. Se emplea fundamentalmente en el diagnóstico de las enfermedades intersticiales y alveolares localizadas o difusas, incluidos los nódulos o masas. Para realizarla se introduce la pinza cerrada en la zona de parénquima elegida, se avanza hasta notar resistencia y se retira unos 2 cm. Entonces se abre la pinza y se avanza abierta hasta notar que no se puede progresar más, momento en que se cierra, retirándose después. En ocasiones se puede pedir al enfermo que espire en el momento de avanzar y cerrar la pinza, lo que permite obtener mejores muestras. Se aconseja no tomar la muestra si al avanzar la pinza el enfermo refiere dolor en el costado, para disminuir la incidencia de neumotórax.

Su empleo conlleva un aumento importante de complicaciones, fundamentalmente hemorragia y neumotórax. Si el paciente percibe dolor al realizar las biopsias o se detecta desaturación brusca es obligada la realización de una radiografía de tórax al finalizar la prueba para descartar el neumotórax.

Cepillado protegido

Disminuye la contaminación microbiológica por el paso de las vías aéreas superiores. Se emplea un doble catéter, donde el extremo distal está obstruido por un tapón de material reabsorbible. La técnica consiste en introducir el fibrobroncoscopio hasta la zona donde se decida realizar el cepillado, evitando la aspiración de secreciones en la medida de lo posible.

Se progresa el cepillo protegido por el canal del fibrobroncoscopio hasta que protruye por su extremo distal. Se empuja entonces el catéter interno con lo que se desprende el tapón distal. Se progresa el cepillo en el foco infeccioso y se mueve para recoger la muestra. A continuación se retrae el cepillo dentro de la vaina interna y ésta a su vez dentro de la vaina externa. Tras la extracción del cepillo, se limpia la vaina externa con alcohol de 70° y se corta el cepillo, que se introduce en un tubo estéril para el cultivo cuantitativo. Se acepta positivo un cultivo de más de 100 ufc/ml.

Lavado broncoalveolar (LBA)

Esta técnica consiste⁽¹³⁾ en recoger muestras representativas de los componentes celulares y acelulares del fluido alveolar. Una vez enclavado el fibrobroncoscopio en la zona elegida, se instila a través del canal de trabajo entre 150 y 200 ml de suero estéril en alícuotas de 50 ml. Se procede entonces a su aspiración suave, normalmente de forma manual. Se considera adecuado recoger alrededor del 40% de lo instilado. De esta forma se recogen muestras de aproximadamente un millón de alvéolos. Es una técnica bien tolerada y con escasa morbilidad. La presencia de fiebre unas horas después del LBA oscila entre el 5 y el 30%, y depende del volumen empleado. Se debe a la liberación de mediadores inflamatorios, cede con antitérmicos y rara vez es por una verdadera infección. También es frecuente observar en radiografías realizadas posteriormente, opacidades alveolares en la zona donde se ha efectuado el LBA que suelen desaparecer a las 24 horas.

Del líquido obtenido se pueden realizar estudios citológicos, microbiológicos, bioquímicos y de polvos inorgánicos. La celularidad se expresa en porcentaje y los valores normales corresponden al 80-90% de macrófagos, 5-10% de linfocitos, menos del

TABLA 4. Utilidad diagnóstica del LBA.

Procesos en los que el LBA puede ser diagnóstico

- Neumonía eosinófila
- Histiocitosis X
- Proteinosis alveolar
- Hemorragia alveolar
- Neoplasias

Procesos en los que el LBA puede orientar en su diagnóstico

- Sarcoidosis
- Fibrosis pulmonar idiopática
- Alveolitis alérgica extrínseca
- Colagenosis
- Neuropatías por fármacos
- Neumonía criptogenética organizada
- Neumoconiosis
- Asbestosis

4% de polimorfonucleares y menos del 1% de eosinófilos. La mayoría de los linfocitos obtenidos son linfocitos T (CD3) con un cociente CD4/CD8 del 1,4-1,8%. La utilidad en las enfermedades pulmonares intersticiales se expresa en la tabla 4. En cuanto al diagnóstico microbiológico la utilidad fundamental es en infecciones en enfermos inmunodeprimidos. En casos de neumonía por *P. carinii* el rendimiento se acerca al 95%.

Punción transtraqueal

Su utilización permite obtener muestras de tejido adyacente al árbol traqueo-bronquial⁽¹⁴⁾. Se emplean agujas de diversos tamaños (22 a 18 G) que, después de pasar a través del canal de trabajo del endoscopio, permiten la punción tanto de adenopatías y masas mediastínicas como de lesiones endobronquiales submucosas. Su utilidad fundamental es: 1) estadificación del carcinoma broncogénico, y 2) diagnóstico de nódulos periféricos. La utilización de control ecográfico del mediastino en tiempo real aumenta de forma importante el rendimiento y la seguridad⁽¹⁵⁾.

COMPLICACIONES DE LA FIBROBRONCOSCOPIA

En general, la FB realizada por personal con experiencia y siguiendo las indicaciones descritas anteriormente es una técnica segura. La mortalidad varía entre el 0,01% y el 0,1%. Las complicaciones mayores o que suponen una amenaza para la vida del enfermo oscilan entre el 0,1 y el 1,7%. Es fundamental valorar siempre el beneficio que se va a obtener de la exploración, y contraponer los riesgos, que siempre deben ser conocidos y valorados por el endoscopista. La presencia de edad avanzada, insuficiencia respiratoria previa a la exploración (que se verá agravada por la sedación, anestesia y la propia FB) y, las alteraciones de la coagulación son las circunstancias que más se asocian a complicaciones severas⁽¹⁶⁾.

Las complicaciones más frecuentes son:

- **Desaturación-hipercapnia:** sobre todo en caso de sedación y si existe patología respiratoria previa. En general se debe utilizar oxígeno suplementario para mantener saturaciones mayores al 90%. Valorando siempre los beneficios de la exploración, se puede usar ventilación positiva vía máscara facial (Bousignac) o incluso realizar la endoscopia previas intubación y ventilación mecánica.
- **Neumotórax:** aunque poco frecuente (3-5%), se asocia casi exclusivamente a la realización de biopsia transbronquial. Su incidencia disminuye si no se biopsia la zona en la que el enfermo presenta dolor pleurítico al avanzar con la pinza cerrada. Aproximadamente en la mitad de los casos precisa drenaje endotorácico.
- **Hemorragia:** aunque el sangrado es frecuente cuando se realiza cepillado o biopsia, rara vez es una complicación grave (1,3%). Su incidencia aumenta con la biopsia transbronquial y es mayor si existe insuficiencia renal, hipertensión pulmonar o alteraciones de la coagulación. En general se debe valorar, como siempre, el riesgo-beneficio de la exploración con la obtención de la muestra. No se aconseja su realización si la cifra de plaquetas es menor de 30.000 y el INR es mayor de 1,5.
- **infección:** la presencia de fiebre después de la FB es relativamente frecuente, sobre todo cuando se realiza LBA (5-30%). Sin embargo es rara la transmisión de infecciones respiratorias, siempre asociadas a la contaminación del endoscopio por no seguir las normas de limpieza y esterilización⁽¹⁷⁾. Se han descrito contaminaciones por micobacterias, *Pseudomonas*, *Klebsilla* y *Proteus*. La gravedad de la posible transmisión de estas infecciones obliga al extremo cuidado en el seguimiento de la limpieza y esterilización por parte de todas las unidades de endoscopia respiratoria así como los controles periódicos de los equipos utilizados. Excepcionalmente se ha observado infección de partes blandas por el empleo de la punción transtraqueal para la anestesia de cuerdas vocales. La FB no es indicación para la profilaxis de endocarditis bacteriana, aunque, debido a la posibilidad de inducir bacteriemia transitoria, puede estar indicada en pacientes con válvulas protésicas o con historia de endocarditis previa.
- **Arritmias e isquemia miocárdica:** no es infrecuente la presencia de arritmias menores sin repercusión clínica, asociadas a la hipoxemia y al aumento transitorio de la tensión arterial. Debido a la posibilidad de desarrollar isquemia miocárdica se aconseja, si es posible, esperar 6 semanas después de un infarto agudo de miocardio para realizar una FB y siempre realizarla con oxígeno y monitorización cardiaca.

TABLA 5. Indicaciones de la broncoscopia rígida.**Diagnósticas**

1. Hemoptisis
2. Masas para toma de biopsias
3. Estridor
4. Malacia
5. Fístulas
6. Estenosis

Terapéuticas

1. Extracción de cuerpos extraños
2. Aspiración de secreciones
3. Repermeabilización de la vía aérea con LASER, crioterapia, electrocoagulación, terapia fotodinámica, etc.
4. Dilatación por estenosis benigna o maligna
5. Colocación de stens traqueobronquiales
6. Tratamiento de sangrado

TABLA 6. Complicaciones de la broncoscopia rígida.**Relacionadas con el procedimiento**

1. Estridor laríngeo
2. Broncoespasmo
3. Hemoptisis
4. Dolor torácico
5. Neumotórax o neumomediastino
6. Perforación traqueobronquial
7. Rotura piezas dentales
8. Lesión cuerdas vocales
9. Insuficiencia respiratoria

Relacionadas con la anestesia

1. Hipotensión
2. Arritmias
3. Cardiopatía isquémica
4. Depresión respiratoria
5. Hipoxemia
6. Trastornos hidroelectrolíticos

Broncoscopia rígida

El broncoscopio rígido, existente desde hace más de un siglo, es una herramienta cada vez más importante para la re-

TABLA 7. Contraindicaciones de broncoscopia rígida.

1. Imposibilidad de apertura bucal
2. Imposibilidad de hiperextensión del cuello
3. Trastornos de la coagulación
4. Insuficiencia respiratoria severa
5. Cardiopatías recientes o inestables

alización de procedimientos pulmonares invasivos diagnósticos y terapéuticos.

Este procedimiento, realizado en quirófano bajo anestesia general, utilizando broncoscopios con diámetros que van desde los 3 mm de pediatría hasta los 14-16 mm en adultos, permite mantener ventilado al paciente durante el procedimiento y así realizar una gran variedad de procedimientos que se describen en la tabla 5. Es muy conveniente disponer de ópticas con diferentes diámetros y angulación para poder abordar el mayor campo posible dentro del árbol traqueobronquial.

Antes de realizar cada procedimiento debe valorarse la indicación y los riesgos del procedimiento, ya que pueden aparecer importantes complicaciones (Tabla 6) especialmente en pacientes con patologías de base graves. También existen una serie de contraindicaciones que deben conocerse (Tabla 7).

Para la realización de procedimientos intervencionistas se precisa de personal entrenado, siendo imprescindible la formación previamente en unidades con experiencia. Como se ha publicado recientemente⁽¹⁸⁾, hay una serie de requisitos mínimos para realizar estos procedimientos.

Los principales procedimientos intervencionistas⁽¹⁹⁻²²⁾ con el broncoscopio rígido son:

- **Láser:** el láser Nd-YAG (*neodymium-yttrium aluminium garnet*) y de diodo son los más utilizados por poder predecirse sus efectos sobre el tejido como co-

agular o vaporizar, dependiendo de la cantidad de energía aplicada.

- **Electrocoagulación:** el equipo de electrocirugía con un generador eléctrico de alta frecuencia a través de sondas mono o bipolar. Es muy recomendable utilizar para la electrocoagulación un gas como el argón plasma que permite realizar el tratamiento a distancia sin precisar contacto con la lesión a tratar, además permite regular la intensidad según la distancia de aplicación.
- **Crioterapia:** para la realización de crioterapia endobronquial la unidad deberá disponer de una sonda de crioterapia flexible o rígida según el tipo de broncoscopio a emplear. Las sustancias criogénicas utilizadas normalmente son óxido nitroso o nitrógeno líquido. Para la realización de la técnica la punta de la sonda se enfría hasta -40° , produciendo una congelación del tejido y su posterior necrosis.
- **Prótesis traqueobronquiales:** existen diversos tipos de prótesis para la vía aérea con gran diversidad en formas y tamaños/longitudes/diámetros. Están fabricadas de polímeros, metales o son híbridas. Pueden ser indeformables o autoexpandibles (Fig. 2).
- **Braquiterapia endobronquial:** se utilizan aplicaciones de radioterapia de alta tasa (HDR), siendo la fuente de radiación más empleada actualmente el iridio 192. Normalmente se aplican tres sesiones espaciadas una semana para tratamientos de neoplasias endoluminales.
- **Terapia fotodinámica:** se debe inyectar previamente i/v un fotosensibilizante como el Photofrin II (dihemato porfirina éster) para el tratamiento del cáncer de pulmón. Posteriormente se activa mediante una sonda láser a una longitud de onda de 630 nm.

BRONCOSCOPÍA EN PEDIATRÍA

La FB ha ido ganando terreno en el diagnóstico de la patología respiratoria infantil gracias al desarrollo cada vez mayor de fibrobronoscopios y material adaptado a los pequeños diámetros infantiles. La fibrobronoscopia en los niños debe realizarse siempre con sedación más o menos profunda, con respiración espontánea (salvo los casos de ventilación asistida) y en una sala o quirófano apropiados y con personal experimentado⁽²³⁾. En estos pacientes es obligado que haya durante la exploración al menos dos médicos: uno que realiza la sedación y otro que realice la FB. Cuando la sedación no es profunda se complementa con lidocaína tópica hasta una dosis máxima de 4 mg/kg (0,2 ml/kg de lidocaína al 2% ó 0,4 ml/kg de lidocaína al 1%)⁽²⁴⁾. El abordaje es habitualmente vía nasal con aporte de O₂, aunque puede realizarse también a través del tubo endotraqueal, de traqueostomía, a través de la mascarilla laríngea o con ventilación mecánica no invasiva y válvulas tipo Boussignag. La utilidad de la exploración, cuando se realiza en el paciente con respiración espontánea radica en que aporta información no sólo anatómica sino también dinámica de la nariz, faringe, laringe y árbol traqueobronquial.

La FB pediátrica diagnóstica^(23,26) está indicada (Tabla 8), de una forma general, ante la persistencia de síntomas o signos respiratorios y para la obtención de muestras para estudio microbiológico o citológico. Debe tenerse en cuenta que los beneficios superen los riesgos y que la FB sea el mejor camino para obtener el diagnóstico. Las indicaciones diagnósticas cambian según la edad del paciente, siendo especialmente frecuente la indicación por sospecha de aspiración de cuerpo extraño. La utilidad terapéutica⁽²⁷⁾ (Tabla 8) es más limitada ya que en este campo juega un papel más amplio la bron-

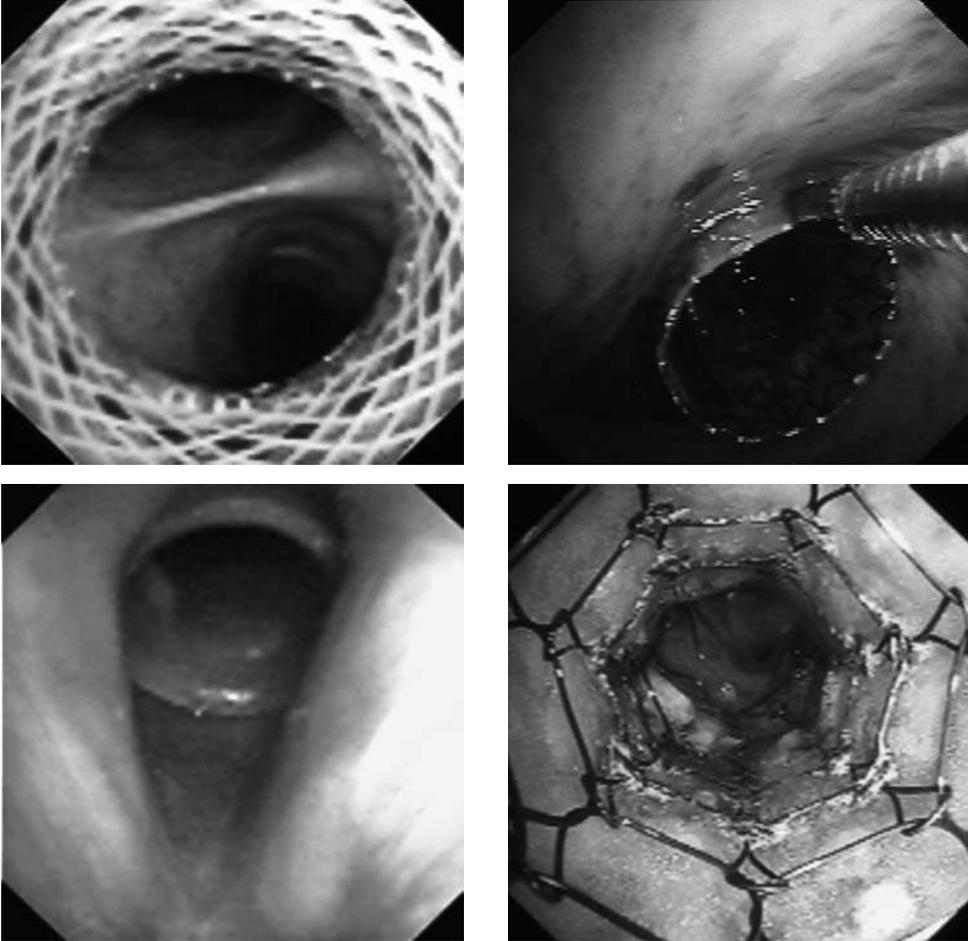


FIGURA 2. Ejemplos de prótesis traqueobronquiales.

TABLA 8. Indicaciones de la fibrobroncoscopia pediátrica.

Diagnósticas

1. Sospecha de obstrucción de vía aérea por estridor o sibilancias persistentes
2. Anormalidades radiológicas
3. Tos crónica
4. Hemoptisis

Terapéuticas

1. Aspiración de tapones de moco
2. Intubación difícil
3. Lavados en proteinosis alveolar o neumonía lipídica
4. Instilación de medicación intrabronquial como DNAasa, principalmente en la fibrosis quística

coscopia rígida. No obstante, la FB es muy eficaz para la resolución de la mayoría de las atelectasias por tapones de moco y de ayuda en las intubaciones difíciles.

La BF pediátrica está en general contraindicada⁽²⁸⁾ en el diagnóstico de epiglotitis aguda y como tratamiento de extracción de cuerpos extraños y hemoptisis masiva ya que en ambos casos sería preferible la realización de una broncoscopia rígida pediátrica. Otras contraindicaciones relativas son la diátesis hemorrágica no controlada, la hipertensión pulmonar severa y la hipoxia severa no corregida.

Las complicaciones de la FB pediátrica son pocas y similares a las de la FB en el adulto. Sí se observa con más frecuencia que en el adulto la aparición de fiebre 24-48 horas tras la exploración y el laringoespasmio transitorio.

EL FUTURO DE LA BRONCOSCOPIA

En los últimos años los avances de la tecnología han traducido un nacimiento de nuevas herramientas broncoscópicas, quizás más evidente en el campo de la fibrobroncoscopia.

En cuanto a la broncoscopia diagnóstica, contamos con las cómodas tecnologías que juegan con la iluminación de la mucosa bronquial y que, mejorando la visión de una broncoscopia habitual, facilitan el diagnóstico de lesiones malignas muy incipientes (carcinoma *in situ*, displasia,...). La broncoscopia de autofluorescencia,⁽²⁹⁾ cambiando el espectro de luz con el que se iluminan los bronquios, nos permite identificar lesiones premalignas en color marrón, aunque aún con baja especificidad. La broncoscopia con imágenes de banda estrecha⁽²⁹⁾ incrementa la visualización de los vasos sanguíneos subepiteliales de la mucosa bronquial, modificando el espectro de luz con un filtro que sólo permite pasar las ondas estrechas, de 415 nm (color azul) que se absorbe en superficie y las de 540 nm (color verde) que se absorbe más profundamente. La morfología y cantidad de vasos se altera en las lesiones premalignas, pudiendo de ese modo identificarlas con mayor especificidad que la autofluorescencia. Y el avance tecnológico más sorprendente en este terreno visual se trata de la microscopia confocal⁽³⁰⁾ en el que gracias a una sonda de fibra óptica con fluorescencia microscópica se puede ver la microestructura de la pared bronquial; es como mirar al microscopio la pared bronquial *in vivo*. La broncoscopia con navegación electromagnética⁽³¹⁾ que, diri-

giendo las pinzas de biopsia a modo de GPS (según una TAC previa, un campo electromagnético y unos puntos marcados en los bronquios del paciente que sincronizan el ambiente virtual con el real), aumenta de forma importante la rentabilidad diagnóstica en lesiones periféricas pulmonares sospechosas, tan pequeñas como 9-10 mm, aumentando el rendimiento diagnóstico hasta en un 89%. La ecografía endobronquial⁽³¹⁾ es quizás la tecnología ya más introducida y que previsiblemente en poco tiempo será parte del arsenal diagnóstico habitual de muchas secciones de broncoscopias. Esta técnica nos permite ver ecográficamente las partes peritraqueales y peribronquiales, localizando las adenopatías y biopsiándolas así como ver si existe o no invasión tumoral o únicamente hay compresión extrínseca en tumores cercanos a la vía aérea.

Respecto a la broncoscopia terapéutica, también existen importantes innovaciones. Una de ellas es la termoplastia bronquial⁽³²⁾ como tratamiento en el asma. Consiste en la aplicación de calor local en bronquios de pequeño calibre de forma controlada, a través de una cesta metálica con radiofrecuencia y a una temperatura máxima de 65° C. La finalidad es lograr un remodelamiento de la vía aérea con reducción del músculo liso. La terapia fotodinámica con la inyección de derivados hematoporfirínicos capturados por las lesiones malignas con el objetivo de destruir células tumorales captadas por estos derivados. La reducción de volumen broncoscópica, mediante la colocación de válvulas y fenestraciones en pacientes con EPOC y enfisema previamente seleccionados, que permiten la salida de secreciones y aire atrapados en la zona posterior a la válvula pero impide de nuevo la entrada de aire. Otras nuevas tecnologías de ablación endobronquial, el *microdebrider* y los balones de resección, están en actual evaluación.

BIBLIOGRAFÍA

1. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001;56 suppl 1:i1-i21.
2. Navdeep S. Rai and Alejandro C. Arroliga. Indications, contraindications, and medications. En: Ko-Pen Wang and Atul C. Mehta. *Flexible Bronchoscopy*. EE.UU: Blackwell Science, 1995; 34-59.
3. Puente Maestu L, Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M. Indicaciones y Técnica de la fibrobroncoscopia. En: Díaz-Agero Álvarez P y Flandes Aldeyturriaga J. *Broncoscopia diagnóstica y terapéutica*. Monografías NEUMOMADRID. Volumen X/2007; 37-51.
4. Castilla J, Puzo MC. Indicaciones de la técnicas broncológicas. Complicaciones. Contraindicaciones. En: Castilla J, Puzo MC, editores. *Broncología*. Barcelona. Salvat,1982; 61-72.
5. Sandeep Mehrishi, Suhail Raof and Athul Mehta. *Therapeutic Flexible Bronchoscopy*. En: Douglas E. Wood. *Therapeutic Bronchoscopy*. Chest Surgery Clinics of North America. Volume 11, number 4, november 2001; 657-90.
6. Udaya B.S. Prakash. *Bronchoscopy*. Raven Press. New York. EE.UU,1994.
7. Peter Stradling. *Diagnostic Bronchoscopy. A Teaching Manual*. Sixth Edition. Churchill Livingstone. 1991.
8. Castilla Riera J. *Broncoscopia general*. En: *Medicina Respiratoria*. SEPAR: 2006: 409-28.
9. American Society of Anesthesiologist Task Force on Sedation and Analgesia by Non Anesthesiologist. *Practice guilines for sedation and analgesia by non-anesthesiologist*. *Anesthesiology* 2002; 96: 1004-17.
10. Guidelines for sedation and/or analgesia by non-anesthesiology doctors. *European Journal of Anesthesiology* 2007; 24: 563-7.
11. Flandes Aldeyturriaga J, Ortega González A. Necesidades y organización de una unidad de endoscopia respiratoria. *Manual de procedimientos SEPAR*: 2008.
12. Álvarez-Sala R, Gómez Carrera L, Cabanillas JJ. *Broncoscopia diagnóstica*. Monografías Neumomadrid: vol X/2007: 71-84.
13. Castilla J, Ancochea J, Llorente JL et al. Lavado broncoalveolar. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. *Recomendaciones SEPAR*. Ediciones Doyma SA. Barcelona 1998: 79-100.
14. Disdier Vicente C, Rodríguez de Castro F. Punción transbronquial espirativa. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 580-93.
15. Sheski F, Mathur P. Endobronchial ultrasound. *Chest* 2008; 133: 264-70.
16. Puente Maestu L, Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M. Indicaciones y técnica de la fibrobroncoscopia. *Monografías Neumomadrid: vol X/2007: 37-51*.
17. Burgués C, Puzo C, Carrillo B, Sastre A. Limpieza, desinfección y esterilización del instrumental de broncoscopia. En: *Manual SEPAR de Procedimientos*. Madrid. Luzán 5 S.A; 2002 p 4-13.
18. Díaz Agero Álvarez P, Canseco Gonzalez F, Gil Alonso JL. Indicaciones y Técnica de la broncoscopia rígida. En: Díaz-Agero Álvarez P y Flandes Aldeyturriaga J. *Broncoscopia diagnóstica y terapéutica*. Monografías NEUMOMADRID. Volumen X/2007; 37-51.
19. Beamis JF. Rigid bronchoscopy. En: Beamis J, Marthur P, eds. *Interventional Pulmonology*. New York, McGraw-Hill, 1998; 17-28.
20. Colt HG. Laser bronchoscopy. *Chest Surg Clin N Am* 1996; 6: 277-91.
21. Reichle G, Freitag L, Kullmann H-J, Prenzel R, Macha H-N, Farin G. Argon plasma coagulation in bronchology: A new method - Alternative or complementary. *J Bronchol* 2000; 7: 109-17.
22. Homasson JP, Renault P, Angebault M, Bonniot JP, Bell NJ. Bronchoscopic cryotherapy for airway structures caused by tumors. *Chest* 1986; 90: 159-64.
23. Midulla F, de Clic J, Barbato A, Bush A, Eber E, Kotecha S, Haxby E, Moretti C, Pohunek P, Ratjen F. "Flexible endoscopy of paediatric airways". *Eur Respir J* 2003; 22: 698-708.
24. Isabel Barrio Gómez de Agüero M, Antelo Landeira C, Díaz-Agero Álvarez P. *Fibrobroncoscopia infantil*. Monografías Neumomadrid. *Broncoscopia Diagnóstica y Terapéutica*. Volumen X/2007; 163-73.
25. Pérez Ruiz E, Barrio Gómez de Agüero MI, y Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. *Broncoscopia Flexible en el niño: Indicaciones y aspectos generales*. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 354-66.
26. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *Bronchoalveolar lavage in children*. *Eur Respir J* 2000; 15: 217-31.

27. Word RE and Prakash UBS. "Paediatric Flexible Bronchocopy". En: *Bronchoscopy*. Prakash USB. Mayo Fundation, 1994. Raven Press. New York; 345-56.
28. Beamis JF, Beckcer HD, Cavaliere S, Colt H, Díaz-Jiménez JP, Dumon FJ, Edell E, Kovitz KL, Macha HN, Metha AC, Marel M, Noppen M, Strausz J, Sutedia TG. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J* 2002;19: 356-73.
29. Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, Iyoda A, Yoshida S, Sekine Y, et al. High magnification bronchovideoscopy combined with narrow band imaging could detect capillary loops of angiogenic squamous dysplasia in heavy smokers at high risk for lung cancer. *Thorax* 2003; 58(11): 989-95.
30. Thiberville L et al. In Vivo Imaging of the Bronchial Wall Microstructure Using Fibered Confocal Fluorescence Microscopy. *AJRCCM* (2007).
31. Herth FJ, Ernst A. Innovative bronchoscopic diagnostic techniques: endobronchial ultrasound and electromagnetic navigation. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(4): 278-81.
32. Gerard Cox MB, Neil C Thomson MD, Adalberto S. Rubin, MD, Robert M. Niven, MD, Paul A. Corris, MD, Hans Christian Siersted, MD, Ronald Olivenstein, MD, Ian D. Pavord, MD, David McCormack, MD, Rekha Chaudhuri, MD, John D. Miller, MD, Michel Laviolette, MD, for the AIR Trial Study Group. Original Article Asthma Control during the Year after Bronchial Thermoplasty. *N Engl J Med*-Volume 356(13): 1327-1337 March 29, 2007.

Capítulo 5

Tabaquismo

S. Solano Reina¹, J.I. de Granda Orive²,
C.A. Jiménez Ruiz³, S. Flórez Martín⁴

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

²Hospital General de la Defensa. Madrid.

³Unidad Especializada en Tabaquismo.

⁴Hospital Severo Ochoa. Madrid

RESUMEN

El tabaquismo está considerado actualmente como una enfermedad crónica de carácter adictivo y recidivante. Es la principal causa evitable de mortalidad y morbilidad prematura en los países occidentales.

En España, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud (2006) fuma el 29,5% de la población de 16 y más años (26,4% afirma que fuma a diario y el 3,1% es fumador ocasional). La prevalencia de consumo de tabaco en la población de 18-64 años de la Comunidad de Madrid en 2007, fue de 33,8% (31,3 fumadores diarios y 2,3%, fumadores ocasionales).

Se han identificado más de 4.000 sustancias en el humo del tabaco. Desde el punto de vista sanitario, nos interesa, la nicotina, el monóxido de carbono (CO), los cancerígenos y los oxidantes. La nicotina es la sustancia responsable de la adicción al tabaco, el CO sería el responsable de la patología vascular, los cancerígenos, de la patología tumoral y las sustancias oxidantes, de la EPOC y el enfisema pulmonar.

El tabaco se cobra más de 5 millones de vidas al año, cifra que presumiblemente irá

en aumento y será de unos 10 millones para el año 2030. Toda esta evidencia debería hacer reflexionar a los profesionales sanitarios para implicarse activamente en este grave problema sanitario.

Como en cualquier otra enfermedad crónica, es necesario realizar una historia clínica para llegar a un buen diagnóstico. El primer escalón será identificar al fumador, la investigación y el estudio con la mayor exactitud posible de las características individuales del fumador, nos va a facilitar realizar un diagnóstico acertado, lo que nos permitirá instaurar el tratamiento más apropiado y con mayores posibilidades de éxito.

Actualmente disponemos de un amplio arsenal terapéutico que ha demostrado su eficacia y seguridad, TSN (terapia sustitutiva con nicotina) y no nicotínica (bupropion y vareniclina). Diversos estudios y metaanálisis demuestran que con tratamiento farmacológico se triplican los resultados frente al placebo. Cuando se combina el tratamiento farmacológico con apoyo psicológico se mejoran sustancialmente los resultados.

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo está considerado actualmente como una enfermedad crónica y recurrente. Es la principal causa aislada evitable de mortalidad y morbilidad prematuras en los países occidentales. Hasta ahora el uso del tabaco se ha asociado a más de 25 enfermedades, incluyendo enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades respiratorias, entre otras.

En la actualidad, el tabaquismo origina un problema de salud pública de tal magnitud que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha considerado como una de las más grandes amenazas para la salud mundial en el actual milenio. Según datos de la OMS, el tabaco se cobra más de 5 millones de vidas al año, cifra que presumiblemente irá en aumento y será de unos 10 millones para el año 2030.

Todo lo anterior debería sensibilizar al colectivo de los profesionales sanitarios a implicarse activamente en este grave problema sanitario y a diagnosticar y tratar correctamente a todos los fumadores para ayudarles en el proceso de abandono y alcanzar la abstinencia.

EPIDEMIOLOGÍA DEL TABAQUISMO

Epidemiología descriptiva del tabaquismo en España

Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2006, en España cada vez se fuma menos y se ha frenado en crecimiento de fumadoras⁽¹⁾.

Por lo que respecta a los hábitos de vida que están relacionados con el consumo de tabaco, el 29,5 de la población de 16 y más años son fumadores (el 26,4% afirma que fuma a diario, el 3,1% es fumador ocasional), el 20,5% se declara exfumador, y el 50% dice que nunca ha fumado.

Por sexo, el porcentaje de fumadores varones es del 31,6% y del 21,5% de las mujeres.

La evolución del porcentaje de población de 16 años y más años que consume

tabaco a diario según sexo desde 1993 a 2006 muestra que se ha producido un continuo descenso en el porcentaje de hombres fumadores diarios.

En mujeres, hay que destacar que, desde el año 2003, parece que se ha invertido la tendencia ascendente en el porcentaje de mujeres fumadoras diarias. Así, mientras que en 1993 un 32,1% de la población de 16 y más años (44,0% de los hombres y 20,8% de las mujeres) consumía tabaco a diario, en 2001, ese porcentaje fue del 31,7% (39% de los hombres y 24% de las mujeres), en 2003, ese porcentaje fue de 28,10% (34,2% en varones y 22,4% en mujeres) y en 2006 del 26,4 (31,6% de los hombres y 21,5% de las mujeres) (Tabla 1).

Respecto a los jóvenes entre 16 y 24 años, el hábito tabáquico afecta al 26,9 de la población. Las mujeres fumadoras superan a los hombres en esta edad: 28,9% de las mujeres frente al 25% de los hombres.

En el año 2001 se atribuyeron 54.233 muertes al consumo de tabaco en la población adulta de España de las que 49.366, fueron varones, y 4.867, mujeres.

Epidemiología descriptiva del tabaquismo en la Comunidad de Madrid

La prevalencia de consumo de tabaco en la población de 18-64 años de la Comunidad de Madrid durante el 2007 fue del 33,8% (31,3 fumadores diarios y 2,5% fumador ocasional), siendo ligeramente superior en los hombres (34,8%) respecto a las mujeres (32,9%). La proporción de exfumadores es del 23,6% y un 42,6% nunca había fumado⁽²⁾ (Fig. 1).

Cuando analizamos estas diferencias segregadas por género y edad observamos que en el grupo de 18-24 años el consumo de tabaco en las mujeres es ligeramente superior al de los hombres, manteniéndose a un nivel similar hasta los 50-54 años, edad a partir de la cual, las diferencias se invierten a favor de los hombres.

TABLA 1. Prevalencia (%) fumadores diarios, según año (ENS).

Año	Total	Hombres	Mujeres
1993	32,1	44	20,8
2001	31,7	39,2	24,7
2003	28,1	34,2	22,4
2006	26,4	31,6	21,5

Uno de cada tres jóvenes de 15-16 años fuma actualmente y la prevalencia de fumadores diarios es del 17,2%, siendo esta proporción ligeramente superior en las mujeres (18,3%) respecto a los hombres (16,0%).

Cuando se tiene en cuenta a la población mayor de 15 años, la prevalencia en este caso en la Comunidad de Madrid es del 28,2% y se posiciona en torno a la media en España, con una prevalencia del 26,4% (ENS 2006).

El promedio de edad en el que comienzan a fumar al menos un cigarrillo a la semana, las personas que en la actualidad fuman diariamente es a los 17 años en los hombres y a los 16 años en las mujeres.

En el año 2004, el tabaco ocasionó 5.304 muertes en la Comunidad de Madrid, lo que supone el 13,6% de todos los fallecimientos ocurridos en individuos de 35 y más años de edad ese año en nuestra región.

El 87,5% de las muertes atribuibles al tabaquismo ocurrieron en varones (4.642) y el 12,5%, en mujeres (662).

Dos tercios de las muertes ocurridas por el tabaco fueron muertes por cuatro causas: cáncer de pulmón (33,2%), EPOC (18,7%), cardiopatía isquémica (11,6%) y enfermedad cerebrovascular (5,7%).

Las tendencias más recientes del consumo de tabaco muestran una reducción positiva de la prevalencia tanto en hombres como en mujeres y en la población adulta y juvenil. Sin embargo, queda mu-

cha tarea por realizar ya que en la actualidad todavía una de cada tres personas de 18-64 años y de 15 y 16 años fuma habitualmente.

COMPOSICIÓN FÍSICO-QUÍMICA DE LA PLANTA Y DEL HUMO DEL TABACO

La planta del tabaco

La planta del tabaco denominada *Nicotiana Tabacum* pertenece al género *Nicotiana*, que a su vez tiene 4 variedades: *brasilensis*, *havanensis*, *virginica* y *purpurea*. Es una planta solanácea que crece en ambientes húmedos a temperaturas entre 18 y 22° C. La hoja se compone de agua y materia seca. El agua constituye el 80% del peso total. La materia seca está formada por sustancias orgánicas que se dividen en nitrogenadas (proteínas, aminoácidos, amoníaco y alcaloides, nicotina) y no nitrogenadas (hidratos de carbono, polifenoles, glucósidos, resinas, ácidos orgánicos, sustancias aromáticas y aceites etéricos), y sustancias inorgánicas⁽³⁾.

Componentes del humo del tabaco

Se han identificado más de 4.000 componentes del humo del tabaco. La determinación de estos componentes se realiza tras hacerlo pasar a través de un filtro tipo Cambridge. La fase de humo que atraviesa dicho filtro se llama gaseosa y la que se queda, partícula⁽⁴⁾. Alguno de los componentes más perjudiciales se muestran en la tabla 2.

Cuando se fuma se forman dos tipos de corrientes de humos: la corriente principal, que es la generada por el propio fumador tras una calada, y la corriente secundaria es la que se desprende espontáneamente del cigarrillo en combustión (humo emanado), que junto con la que expulsa el fumador (humo exhalado) es la que inhala el fumador pasivo⁽⁴⁾. La corriente secundaria es más peligrosa que la principal por contener mayores concen-

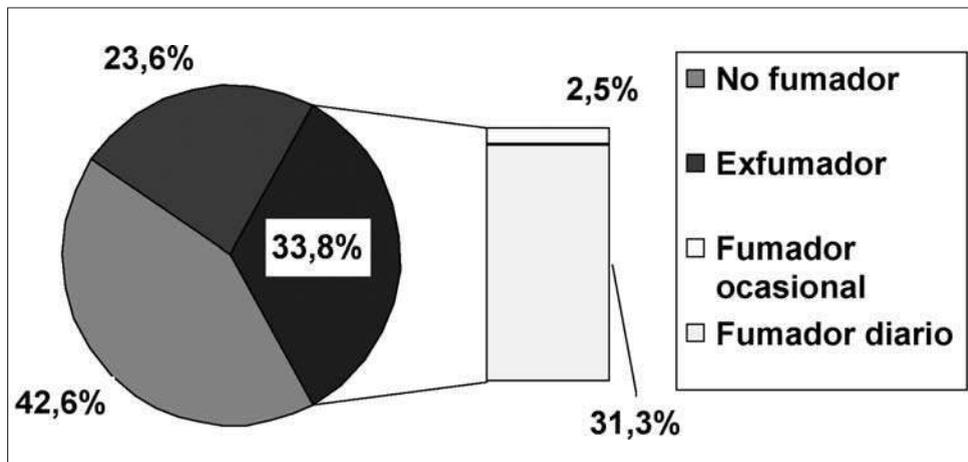


FIGURA 1. Consumo de tabaco. Población de 18-64 años. Comunidad de Madrid.

TABLA 2. Principales componentes del humo del tabaco.

Fase de gas	Fase de partícula
Nitrógeno	Ácido oleico
Dióxido de carbono	Nicotina
CO	Agua
Metano	Alquitranes
Óxido nitroso	Fenol
Acetaldehído	Catenol
Acetona	Pireno
Cianidina	Benzo(a)pireno
Tolueno	2,4 dimetil-fenol
Acroleína	Fitosteroles
Dimetil-nitrosamina	Indol. 2
Benceno	Sigmasterol
Nitrobenceno	M y p cresol
Amoníaco	Glicerol

traciones de determinados productos tóxicos, ver figura 2.

Nicotina

Es un alcaloide incoloro y volátil. Aproximadamente el 33% de la nicotina absorbida se distribuye por todo el organismo con gran rapidez, llegando en 9-19 segundos al cerebro. Su principal metabolito es la cotinina, que se puede detectar en sangre, saliva y orina de fumadores. El pico

más alto de nicotina en sangre se adquiere a los pocos minutos de empezar el consumo, así la concentración es de unos 40-50 ng/ml a los 5 minutos, descendiendo a 10 ng/ml a los 30 minutos, y se mantiene estable hasta los 60 minutos para luego disminuir a valores previos (1-8 ng/ml) a las 2 horas, estando ya el fumador necesitando otro cigarrillo. La nicotina produce sobre el sistema cardiovascular un incremento de la frecuencia cardiaca, aumento de tensión arterial, vasoconstricción cutánea y disminución de la temperatura corporal. Sobre el aparato digestivo produce náuseas y vómitos, diarreas e hipersalivación. En el sistema endocrino provoca incremento de liberación de GH, cortisol, ACTH y ADH, aumentando el metabolismo graso y el gasto energético. Sobre el sistema nervioso central produce liberación de epinefrina y nor-epinefrina, vasopresina y beta-endorfinas. Su acción sobre el *nucleus ceruleus* y el sistema dopaminérgico mesolímbico provoca dependencia del tabaco, por lo que es la sustancia responsable de la adicción al tabaco y su falta en niveles suficientes en sangre produce un síndrome de abstinencia, por lo que se debe considerarse una droga^(4,5).

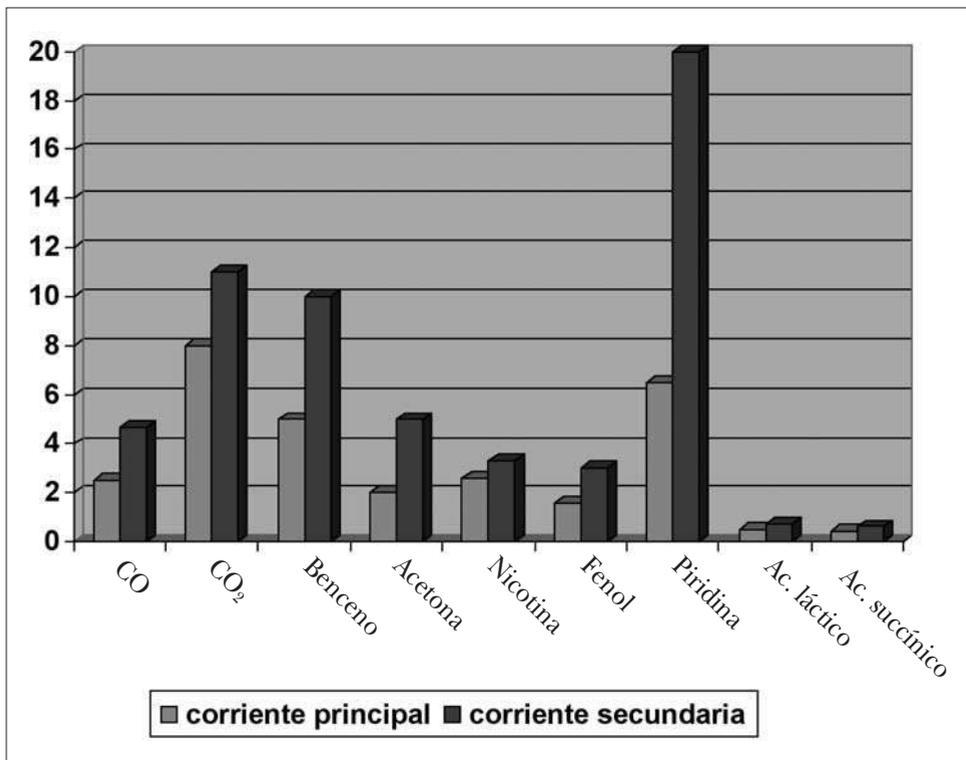


FIGURA 2. Comparación de % en la composición de la corriente principal y la secundaria.

Monóxido de carbono

Este componente entra en los pulmones con cada pipada del fumador y de ahí pasa a la sangre, produciéndose la carboxihemoglobina. Afecta a la pared vascular, aumentando el depósito de lípidos y produciendo las placas de ateroma. Puede medirse en el aire espirado de los fumadores mediante la cooximetría, prueba que se utiliza para validar la abstinencia tabáquica^(4,5).

Carcinógenos

Son aquellas sustancias que, actuando sobre una célula, producen alteraciones que desembocan en una lesión tumoral. Existen varios tipos: carcinógenos de acción directa que en dosis apropiadas causan, por sí mismos, cambios malignos (carcinóge-

nos completos) y carcinógenos de acción indirecta: requieren una activación metabólica que los convierta en sustancias capaces de unirse a las macromoléculas de las células, sobre todo DNA y proteínas. Después son capaces de comportarse como verdaderos carcinógenos^(4,5).

Sustancias oxidantes

Los radicales tóxicos de oxígeno, los óxidos de nitrógeno, carbono, cadmio, ácido cianhídrico y fórmico, forman parte de este grupo de sustancias que oxidan la metionina del sistema alfa-1-proteasa inhibidor.

Así se facilita la síntesis y liberación de enzimas proteolíticas lo que facilitaría el desarrollo del enfisema pulmonar en los fumadores^(4,5).

PATOLOGÍA ASOCIADA AL CONSUMO DEL TABACO

Tabaco y cáncer

La relación entre el tabaco y el cáncer de pulmón ha sido confirmada mediante numerosos estudios epidemiológicos, siendo el responsable directo del 90% de los casos. Existe una clara asociación entre el riesgo de presentar cáncer de pulmón y el número de cigarrillos que se consumen, duración del consumo, contenido de alquitrán de los cigarrillos y exposición a asbesto y otros contaminantes. En fumadores de menos de 20 cigarrillos al día, el riesgo relativo de desarrollar cáncer de pulmón es 18,8 veces superior al encontrado en no fumadores, y en los fumadores de más de 20 cigarrillos la cifra se eleva a 26,9 veces⁽⁴⁾. Cuando se deja de fumar se produce un descenso progresivo del riesgo de manera que, a los 15 años, éste se reduce en un 80-90%. Otras enfermedades neoplásicas frecuentes son el cáncer de laringe, cavidad oral, vejiga, riñón y esófago. También se ha asociado a cáncer de estómago, páncreas, hígado, cervix y tumores genitales⁽³⁾.

Tabaco y enfermedad respiratoria

El tabaco es el principal desencadenante de enfermedades respiratorias. La aparición de tos y expectoración es tres veces más elevada en los fumadores. El humo del tabaco altera la estructura de la vía aérea con pérdida de cilios, hiperplasia de glándulas mucosas y metaplasia escamosa, además de destrucción de alvéolos peribronquiales, y reducción del número de pequeñas arterias⁽⁶⁾. Como consecuencia de esto, se produce deterioro progresivo de la función pulmonar, pudiendo desarrollar EPOC. Sólo del 15 al 20% de los fumadores desarrollan EPOC, lo que hace pensar que existen mecanismos intrínsecos determinantes de esa susceptibilidad individual. Además, influyen de manera directa la edad de inicio del consumo, el nú-

mero de cigarrillos consumidos diariamente y los años que se ha mantenido el hábito. En no fumadores la disminución anual del FEV1 no supera los 30 ml al año, mientras que el fumador susceptible pierde de 40 a 100 ml al año. El abandono del tabaco logra una disminución del riesgo de mortalidad, consiguiendo un menor descenso del FEV1 que los que continúan fumando⁽⁷⁾. El tabaco se asocia también con un incremento de la hiperreactividad bronquial, los fumadores presentan mayor vulnerabilidad para padecer infecciones del tracto respiratorio inferior. También se han descrito un aumento de las complicaciones respiratorias post-quirúrgicas como consecuencia de fumar⁽³⁾.

Enfermedades cardiovasculares

El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo de morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica, siendo el responsable del 30% de todas las cardiopatías coronarias. El riesgo aumenta con la cantidad de cigarrillos consumidos. Al abandonar el tabaco disminuye el riesgo de morir por cardiopatía coronaria, de manera que a los 10 años el riesgo es muy similar a los no fumadores^(8,9). Seguir fumando después de un episodio de infarto agudo es predictor de mal pronóstico, aumentando la probabilidad de infarto en 4 veces respecto a los que dejan de fumar. El tabaco también se asocia con el desarrollo y progresión de enfermedad vascular periférica. La tromboangiítis obliterante, enfermedad que afecta a los pequeños vasos, aparece de forma casi exclusiva en fumadores, y la única manera de prevenir la amputación es dejando de fumar. El tabaquismo favorece también la aparición de accidentes cerebrovasculares, llegando a ser el riesgo 4 veces superior respecto a los no fumadores, con una clara relación dosis-respuesta y una disminución del riesgo al abandonar el tabaco^(3,8).

Otras enfermedades relacionadas con el tabaco

El hábito de fumar se relaciona también con otros procesos patológicos: rinitis, sinusitis, enfermedades periodontales, otitis, alteraciones hormonales, enfermedad ulcerosa gastroduodenal, retraso en cicatrización de heridas, fertilidad reducida, menopausia precoz e impotencia⁽⁸⁾. Hay que destacar también el efecto del humo del tabaco en el embarazo: se ha observado mayor riesgo de partos prematuros, placenta previa, embarazo ectópico y aborto espontáneo, así como una disminución del peso al nacer y mayor riesgo de muerte súbita del lactante en hijos de madres fumadoras⁽³⁾.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO: HISTORIA CLÍNICA Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Hace ya algunos años fueron establecidos, en un documento de consenso⁽¹⁰⁾, un grupo de parámetros clínicos y analíticos que deben efectuarse obligatoriamente en cada fumador, a estos parámetros se les ha denominado el *conjunto mínimo de datos diagnósticos del fumador* (CMDF), pero antes debe realizarse una historia clínica adecuada del fumador.

Historia clínica al paciente fumador^(11,12) *Anamnesis*

Es necesario preguntar al fumador sobre los antecedentes patológicos generales y la medicación que utiliza (Fig. 3). En cuanto a la historia tabáquica, se debe preguntar en primer lugar por los antecedentes de tabaquismo, como el consumo de los padres, la edad de experimentación y de consumo habitual del fumador, y por los fumadores que conviven con el paciente en su domicilio, trabajo y entorno. En cuanto al consumo actual del fumador hay que preguntar por el número de paquetes año, cantidad de nicotina de sus cigarrillos e indagar en su patrón de consumo (si inhala o

no el humo, tiempo entre cigarrillos, número de caladas, y cuánto tarda en fumarse el primer cigarrillo del día) así como conocer si fuma acompañando a una situación relajante o más en una situación de ansiedad o de estrés. También se debe conocer si hubo intentos previos de abandono; conocer si alguno de los intentos fue en el último año, qué tratamiento empleó y los motivos de recaída.

Exploración física

Debe realizarse una exploración física general pero prestando atención a determinados signos que nos pueden indicar la presencia de patología relacionada con el consumo de tabaco (exploración física general, estado de conjuntivas y mucosa orofaríngea, dientes y uñas, presión arterial y pulso, peso y talla, índice de masa corporal y auscultación cardiorrespiratoria).

Exploraciones complementarias

Aunque ninguna de estas pruebas es imprescindible para realizar el diagnóstico de grado de fumador ni para indicar el tratamiento, se podrán realizar determinaciones de laboratorio que incluirán un hemograma, un estudio bioquímico para descartar otros factores de riesgo (hiperuricemia, hiperglucemia y dislipemias), un estudio de coagulación ya que el monóxido de carbono (CO) se ha relacionado con fenómenos de hipercoagulabilidad y con formación de placas de ateroma. Por otra parte, se debe realizar una espirometría para determinar la función pulmonar.

Conjunto mínimo de datos diagnósticos del fumador (CMDF)⁽¹⁰⁾

Cantidad de tabaco consumido (número de paquetes/año)

El número de paquetes año es la razón entre el número de cigarrillos fumados al día por el número de años que se lleva fumando partido por 20. El conocimiento de éste parámetro puede servir para valorar la

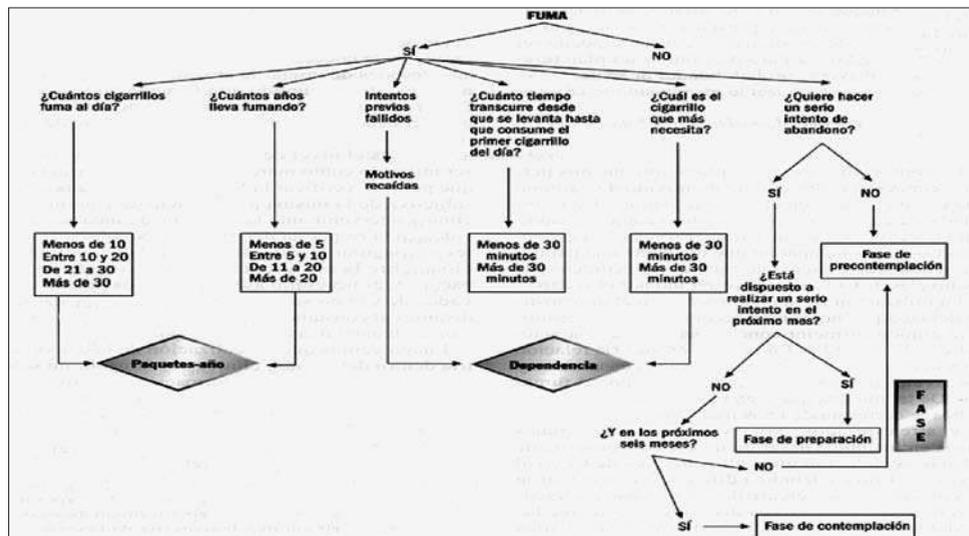


FIGURA 3. Protocolo de actuación diagnóstica (extraído de la referencia 10).

posibilidad de desarrollar enfermedad o determinar las posibilidades de éxito o fracaso en un intento de abandono (Tabla 3).

Fase de abandono

Determinar la fase de abandono nos sirve para plantear el tratamiento, pues los fumadores se encuentran en una u otra dependiendo de su motivación para dejar de fumar y de su mayor o menor disposición a realizar un serio intento de abandono.

Motivación para el abandono del tabaco

Es útil preguntarlo directamente y observar la actitud del paciente. Existen cuestionarios elaborados para este fin (test de Richmond) pero no serían indispensables como datos mínimos⁽¹⁰⁾.

Test de Fagerström (TF)

Es el instrumento más útil para medir el grado de dependencia física que los fumadores tienen por la nicotina. No siempre es necesario realizar la totalidad del test para conocer el grado de dependencia. Bastaría con preguntar al fumador el número de cigarrillos que consume al día (si más de 20), el tiempo que transcurre desde que

se levanta hasta que consume el primer cigarrillo (en la primera media hora) y cuál es el cigarrillo que más necesita consumir (el primero de la mañana) para diagnosticarlo de un moderado-intenso grado de dependencia por la nicotina⁽¹⁰⁾.

Intentos previos y motivos de recaídas

La existencia de intentos fallidos de abandono del tabaco puede ser un índice de la dependencia que dicho fumador presenta y el análisis de los motivos de recaída puede ser de gran importancia para programar un plan terapéutico con mayores probabilidades de éxito. Cabría decir que de los fracasos también se aprende.

Medición del CO en aire exhalado

la cooximetría es una exploración que permite conocer la cantidad de CO que un sujeto tiene en el aire que espira y para la medición de este parámetro se utiliza el cooxímetro. En general, existe una relación directa entre el número de cigarrillos consumidos y las concentraciones de CO en el aire espirado por el fumador (a un mayor número de cigarrillos le corresponde unas más altas concentraciones de CO en el aire

TABLA 3. Diagnóstico del fumador.

En cuanto al grado de tabaquismo		
Grado de tabaquismo	Nº paquetes/año	CO en aire espirado
Leve	5 paq/año o menos	Menos de 15 ppm
Moderado	> 5 y < 15 paq/año	> 15 y < 25 ppm
Intenso	> 15 paq/año	> de 25 ppm
<i>CO: monóxido de carbono</i>		
En cuanto a su fase de abandono		
- Precontemplación: no se plantea el abandono del tabaco		
- Contemplación: intentara dejar de fumar en los próximos seis meses		
- Preparación: desea realizar un serio intento de abandono en el próximo mes		
En cuanto a su grado de dependencia física por la nicotina		
- Grado leve: consumen menos de 20 cigarrillos diarios, fuman el primer cigarrillo del día después de 30 minutos de levantarse y no es éste el que más necesitan		
- Grado moderado/intenso: consumen más de 20 cigarrillos al día, fuman su primer cigarrillo en la primera media hora después de levantarse y es éste el que más necesitan y refieren intentos previos de abandono fallidos por manifestaciones del síndrome de abstinencia		

espirado). El conocimiento de las concentraciones de CO permite diagnosticar con mayor precisión el grado de tabaquismo. Se sabe que los fumadores con concentraciones más altas de CO en su aire espirado desarrollan enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco con mayor probabilidad que aquellos que tienen concentraciones más bajas, es decir, se puede utilizar como factor de riesgo. Las ventajas que presenta medir el CO son: que es un parámetro objetivo de daño y marcador real de abstinencia y que es un dato objetivo de mejoría (factor motivador) ^(10,13).

Otras pruebas de utilidad

En la actualidad disponemos de otras herramientas útiles que se pueden añadir para el estudio del fumador:

Análisis de dependencia ⁽¹⁴⁾

Disponemos del DSM IV TR y del CIE 10 que se basan en la presencia de unos criterios para establecer dependencia. Para la valoración de la dependencia psicosocial se dispone del test de Glover Nilsson.

Otros test disponibles ⁽¹⁴⁾

El test de Russell, que identifica tipos de fumador, el test de dependencia *Cigarette Dependence Scale* (CDS), test de ansiedad (*Beck Anxiety Inventory*), test de motivación (Hospital Henri Mondor).

Cuestionarios de valoración del síndrome de abstinencia

Escala de Wisconsin, o basados en la sintomatología del síndrome con escalas sencillas.

Como resumen y a la luz de los resultados obtenidos en el análisis del CMDF, en la figura 3 se expone el protocolo de abordaje del fumador y en la tabla 3, el diagnóstico de tabaquismo del fumador.

TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO

Todos los profesionales sanitarios estamos obligados a preguntar acerca del consumo del tabaco en todos nuestros pacientes. Aquellos sujetos que no son fumadores deben ser felicitados y se les debe alentar para que sigan así. Aquellos que llevan más de seis meses sin fumar deben ser anima-

dos a que persistan en el abandono y ofrecerles nuestro asesoramiento para facilitarles el abandono definitivo. En todos los casos el tipo de tratamiento que los fumadores reciban para dejar de fumar debe estar determinado por el grado de motivación que tengan para hacerlo.

Clásicamente se considera que el tratamiento del fumador es diferente dependiendo del grado de motivación que éste tenga para dejar de serlo. Expondremos aquí el tratamiento que deben recibir aquellos fumadores que están en fase de preparación, es decir, aquellos que quieren realizar un serio esfuerzo para dejar de fumar en el momento actual.

Tratamiento del tabaquismo de los fumadores en fase de preparación

Todas las recomendaciones sobre tratamiento del tabaquismo entienden que este debe incluir una combinación de tratamiento farmacológico para aliviar la dependencia del fumador por la nicotina y apoyo psicológico para combatir la adicción que tiene por el consumo inhalado de tabaco⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. A continuación expondremos separadamente uno y otro.

Apoyo psicológico

El apoyo psicológico debe ser proporcionado a todos los fumadores cuando están realizando un serio intento de abandono de consumo de tabaco. La intensidad del mismo puede variar dependiendo del número de visitas que se establezcan, del tiempo que se dedique a cada una de ellas, o, incluso, de las diferentes técnicas que se empleen en las mismas. En general, se considera que un mayor número de visitas, una mayor duración de las mismas y una más intensa actividad durante ellas, se sigue de un incremento de la eficacia de la intervención.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico del tabaquismo es una parte fundamental del abor-

daje terapéutico del fumador que quiere dejar de serlo. Es imprescindible que este tipo de tratamiento sea suministrado a todo fumador que esté realizando un serio intento de abandono de consumo de tabaco, a no ser que existan contraindicaciones para ello. En sólo tres grupos de fumadores no se ha encontrado suficiente evidencia científica como para recomendar de forma regular este tipo de tratamiento: fumadores de 10 o menos cigarrillos diarios, fumadoras embarazadas, y fumadores adolescentes⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

La tabla 4 muestra los tipos de tratamiento farmacológico que han sido recomendados por las diferentes normativas de tratamiento del tabaquismo⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. A continuación los expondremos más detenidamente, haciendo especial mención de aquellos que están reconocidos por las autoridades sanitarias españolas⁽¹⁷⁾.

Chicles de nicotina

Se trata de una pieza de goma de mascar que contiene 2 ó 4 mg de nicotina. La última revisión Cochrane muestra que la *odds ratio* para la abstinencia utilizando chicles de nicotina es de 1,43 (95% IC: 1,33-1,53). Estas cifras son independientes de la duración de la terapia, de la intensidad de la ayuda psicológica que el paciente recibe y del contexto donde se ha realizado el programa de deshabituación. Existen, también, pruebas suficientes para recomendar la utilización de chicles de 4 mg de nicotina en fumadores con alta dependencia física en comparación con los de 2 mg, siendo la *odds ratio* de 2,20 (95% IC: 1,85-3,25)⁽¹⁹⁾. El chicle es una forma de administración de nicotina relativamente rápida. Ésta es una de sus características diferenciales. Por un lado, puede ser utilizado de forma puntual con el objetivo de controlar situaciones de *craving* intenso y, por otro, puede ser administrado de forma pautaada para conseguir niveles continuos de nicotemia que ayu-

TABLA 4. Tipos de tratamiento farmacológico del tabaquismo.**1. Tratamientos farmacológicos de primera línea**

- Chicles de nicotina
- Parches de nicotina
- Inhalador bucal de nicotina
- *Spray* nasal de nicotina
- Pastillas de nicotina (Lozenges)
- Reducción progresiva del número de cigarrillos consumidos diariamente utilizando chicles de nicotina. Método RHD
- Bupropion
- Vareniclina
- Combinaciones medicamentosas
 - Parches más chicles de nicotina
 - Parches más inhalador bucal de nicotina
 - Parches más *spray* nasal de nicotina
 - Parches más bupropión
 - Parches más nortriptilina
 - Parches más paroxetina
 - Parches más venlafaxina

2. Tratamiento farmacológico de segunda línea

- Nortriptilina
- Clonidina

darán a que el fumador alivie sus síntomas del síndrome de abstinencia.

Parches de nicotina

El parche es un dispositivo cargado de nicotina que está dispuesto para liberarla a través de la piel cuando es adherido a la misma. Existen dos tipos de parches: unos que liberan nicotina durante 24 horas y que deben ser utilizados durante todo el día y otros que la liberan durante 16 horas y que deben ser utilizados mientras que el sujeto está despierto.

El último meta-análisis demuestra que la *odds ratio* para la abstinencia con parches de nicotina comparada con los controles fue de 1,66 (95% IC: 1,53-1,81). Estas cifras son independientes de la intensidad de la ayuda psicológica que el paciente reciba y del contexto donde se ha realizado el programa de deshabitación⁽¹⁹⁾. El parche representa una forma de administración de nicotina lenta y progresiva. El sujeto colo-

ca el parche en cualquier zona de su piel e, independientemente de lo que haga, obtendrá adecuados niveles de nicotina en su sangre. Por ello, es el tratamiento sustitutivo ideal en fumadores que quieren dejar de serlo, sin que sea necesaria una colaboración muy activa por su parte. Esta característica, unida a su fácil utilización y a la escasez de efectos adversos que produce, lo convierten en una de las formas de TSN más utilizadas en el mercado OTC.

Algunas consideraciones para incrementar la eficacia de la TSN

En los últimos años, se han realizado diferentes estudios con el objetivo de obtener un incremento significativo de la eficacia de este tipo de tratamiento. Para ello, se han seguido varias líneas de investigación: incrementar las dosis de TSN, incrementar el tiempo de utilización de los tratamientos, utilizar TSN en período inmediato al abandono, combinar diferentes for-

mas de TSN y buscar nuevas formas de administración de la nicotina^(15,20-22).

La mayor eficacia del tratamiento combinado con diferentes formas de TSN en comparación con la utilización de monoterapia ha sido claramente establecida en diferentes meta-análisis. Así, uno de ellos encontró que la combinación de parches de nicotina durante más de 14 semanas y chicles o *spray* nasal de nicotina multiplicaba por 3,6 las posibilidades de dejar de fumar en comparación con placebo. OR: 3,6 (2,5-5,2). Pero, además, la utilización de la combinación demostró ser significativamente más eficaz que la utilización del parche de nicotina solo. OR: 1,9 (1,3-2,7)⁽¹⁵⁾. Es de destacar que la combinación de parches de nicotina durante más de 14 semanas y chicles o *spray* nasal de nicotina es el tipo de tratamiento farmacológico que produce unas más altas cifras de abstinencia⁽¹⁵⁾. La tabla 5 muestra la OR de los diferentes tipos de tratamiento farmacológico del tabaquismo.

Método RHD

Durante los últimos años se han realizado un gran número de ensayos clínicos en los que se ha analizado la eficacia de la reducción como paso previo a la cesación completa. Tomando en consideración sus resultados se observa que reducir el número de cigarrillos consumidos al día, no sólo incrementa la motivación para realizar intentos de abandono definitivo del tabaco, sino que también aumenta las posibilidades de conseguirlo. OR: 2,96 (95% IC: 1,90-4,61). Diferentes estudios demostraron que la utilización de TSN, no sólo fue significativamente más eficaz que placebo para conseguir una reducción intensa y mantenida del consumo de tabaco, sino que también se encontró que las cifras de abstinencia al cabo del año de seguimiento eran significativamente superiores en aquellos que obtuvieron reducción utilizando TSN en comparación con aquellos

que utilizaron placebo. Dos meta-análisis han confirmado estos hallazgos. El primero, realizado sobre un total de 8 ensayos clínicos, encontró que aquellos fumadores que reducían el consumo del tabaco utilizando TSN, multiplicaban por 1,9 sus posibilidades de abandonarlo definitivamente en comparación con los que utilizaban placebo. OR 1,90 (1,46-2,47)⁽²¹⁾. El segundo, realizado sobre un total de cinco ensayos clínicos, ha encontrado cifras superiores: OR: 2,5 (1,7-3,7)⁽¹⁵⁾.

Bupropión

Bupropión es un polvo blanco amargo que se expende en forma de comprimidos de liberación sostenida que contienen 150 mg de sustancia activa. Se sabe que actúa a nivel del núcleo *accumbens* inhibiendo la recaptación neuronal de dopamina; este efecto explicaría la reducción del *craving* que los fumadores experimentan cuando lo utilizan. Además produce una inhibición de la recaptación neuronal de nor-adrenalina y con ello disminuye los síntomas del síndrome de abstinencia. Un meta-análisis que ha evaluado la eficacia de bupropión en 19 ensayos clínicos ha encontrado una OR de 2,06 (95% IC: 1,77-2,40)⁽¹⁵⁾.

Vareniclina

Vareniclina es un fármaco específicamente desarrollado para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. Actúa como agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos de las neuronas del área tegmental ventral del meséncéfalo. Al ser agonista parcial cumple características de los agonistas y de los antagonistas. Por ser un agonista tiene la capacidad de estimular el receptor nicotínico y por ello es capaz de controlar el *craving* y el síndrome de abstinencia. Pero, por ser un antagonista, es capaz de bloquear los efectos que la nicotina produce sobre el receptor; por ello la utilización de vareniclina en un fumador

TABLA 5. Eficacia e índice de abstinencia de los diferentes tratamientos farmacológicos del tabaquismo aprobados en España, en comparación con placebo, a los seis meses de seguimiento.

Tratamiento	Or.	Índice de abstinencia
Parche (más de 14 S) más chicle puntuales	3,6 (2,5-3,8)	36,5 (28,6-45,3)
Vareniclina (2 mg/día)	3,1 (2,5-3,8)	33,2 (28,9-37,8)
Parche de nicotina más Bupropion	2,5 (1,9-3,4)	28,9 (23,5-35,1)
Parches(más de 25 mg/día y/o más de 14 S)	2,3 (1,7-3,0)	26,5 (21,3-32,5)
Chicle de nicotina más de 14 S	2,2 (1,5-3,2)	26,1 (19,7-33,6)
Bupropion	2,0 (1,8-2,2)	24,2 (22,2-26,4)
Parche de nicotina de 6 a 14 S	1,9 (1,7-2,2)	23,4 (21,3-25,8)
Parche de nicotina más de 14 S	1,9 (1,7-2,3)	23,7 (21,0-26,6)
Chicle de nicotina de 6 a 14 S	1,5 (1,2-1,7)	19,0 (16,5-21,9)

S: semanas. Tabla modificada de la referencia 15.

que está dejando de fumar facilita que las recaídas que pueda padecer no se acompañen de sensación placentera y recompensa, y por ello este fármaco ayuda a evitar que una recaída se convierta en fracaso. Un reciente meta-análisis ha revisado 4 ensayos clínicos que estudiaban la eficacia de vareniclina y ha encontrado que este fármaco es significativamente más eficaz que placebo para obtener abstinencia continua, no sólo al final del tratamiento OR 3,75 (95% IC: 2,65-5,30), sino también al año de seguimiento [OR 2,96 (95% IC: 2,12-4,12)]⁽²²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 2006.
2. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid, nº 9, vol 13. Septiembre 2007.
3. Gallardo J, Sánchez I, Almonacid C. Planta del tabaco. Composición físico-química del humo del tabaco. Patología asociada a su consumo. En: Tabaquismo. Monografías Neumomadrid, vol VII. C.A. Jiménez Ruíz, S. Solano Reina. Ed Ergon; Madrid, 2004. p. 27-40.
4. Ramos L, Ruíz Albi T, Fernández Jorge MA. Composición del humo del tabaco. En: Manual de tabaquismo SEPAR 2ª edición. S. Solano Reina y CA. Jiménez Ruíz. Ed Masson; Barcelona 2002. p. 35-46.
5. Pérez Trullén A. Naturaleza del humo del tabaco. Farmacología de la nicotina. Arch Bronconeumol 1995; 31: 101-8.
6. Sethi JM, Rochester CL. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. En: Smoking and pulmonary cardiovascular diseases. Ed: Murin S, Silvestri G. Clin Chest Med 2000; 21: 67-86.
7. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ 1977; 1: 1645-48.
8. Lucas P de, Rodríguez JM, Buendía MJ. Patología atribuible al tabaquismo. En: Manual de Tabaquismo SEPAR 2ª edición. Coordinadores: Solano Reina S, Jiménez Ruiz CA. Ed Masson, Barcelona 2002; p. 77-99.
9. López V, Almendro M, García JC. Tabaco y enfermedad cardiovascular. En: Tratado de Tabaquismo. Ed: CA Jiménez Ruíz, KO Fagerström. Ed Ergon; Madrid 2007. p. 131-9.
10. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Díaz-Maroto Muñoz JL et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. Arch Bronconeumol. 2003; 39: 35-41.

11. Ramos Pinedo A, Prieto Gómez E. Estudio clínico del fumador. Jiménez Ruiz CA y Fagerström K, Editores. Tratado de tabaquismo. 2ª Edición. Madrid, Ergon 2007: 275-86.
12. Alonso Muñoz JE. Manejo diagnóstico del fumador. En Ramos Pinedo A y Mayayo M^aL Ulibarri Coordinadores. Abordaje del tabaquismo. Manual SEPAR de Procedimientos. Barcelona, Alaoeste-SEPAR 2007: 9-24.
13. Solano Reina S, García-Tenorio Damasceno A, Granda Orive JI. El paciente que va dejar de fumar. En: Barrueco Ferrero M, Hernández Mezquita M y Torrecilla García M editores. Madrid, Ergon 2006: 97-114.
14. Lorza Blasco JJ. Diagnóstico de la dependencia a la nicotina. Jiménez Ruiz CA y Fagerström K, Editores. Tratado de tabaquismo, 2ª Edición. Madrid, Ergon 2007: 287-306.
15. Fiore MC, Jaen CR, Baker TR et al. Treating tobacco use and dependence. 2008 update. Clinical Practice Guideline. Rockville, US. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008.
16. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987-99.
17. Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Ramos Pinedo A, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, de Granda Orive JI, Grávalos Guzmán J, Ramos Casado L, Pérez Trullen A, Fagerström KO. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico del tabaquismo. *Propuesta de financiación. Arch Bronconeumol* 2008; 44(4): 213-9.
18. Tonnessen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CE-ASE-trial. *Eur Respir* 1999; 13: 238-46.
19. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database System Review*. 2008 Jan 23;(1): CD000146.
20. Shiffman S, Fergusson SG. Nicotine patch therapy prior to quitting smoking: a meta-analysis. *Addiction*. 2008 Apr; 103(4): 557-63.
21. Stead LF, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database Systems Review*. 2007 18;(3): CD 005231.
22. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonist for smoking cessation. *Cochrane database of systematics reviews*. 2007 Issue 1 Art No CD006103.

Capítulo 6

Insuficiencia respiratoria crónica

M^a J. Rodríguez Nieto¹, P. Resano Barrio²,
J.M. Rodríguez González-Moro³, P. de Lucas Ramos³

¹*Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

²*Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara.*

³*Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA: CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Clásicamente se define la insuficiencia respiratoria (IR) como la situación en la que falla la función principal del sistema respiratorio: el intercambio de gases. En esta situación, el pulmón no logra oxigenar adecuadamente la sangre arterial y/o no elimina el CO₂.

Para diagnosticar la IR es necesario realizar una gasometría que demuestre una PaO₂ menor de 60 mmHg y una PaCO₂ superior a 45 mmHg respirando aire ambiente a nivel del mar⁽¹⁾. El valor de 60 mmHg sólo es válido a nivel del mar ya que con la altura disminuye la presión atmosférica de O₂ como consecuencia directa de la disminución de la presión barométrica. La cifra de 60 mmHg como límite a nivel del mar tampoco se ha elegido de forma aleatoria. Se debe a la forma sigmoide de la curva de disociación de la oxihemoglobina donde vemos un punto de inflexión para valores de PaO₂ de 60 mmHg que corresponde a una saturación de O₂ de 90%: a partir de este punto pequeños descensos en la PaO₂ suponen grandes cambios en la saturación de O₂.

Dado que el valor de la saturación de O₂ es el componente más importante del contenido arterial de O₂ y por lo tanto del aporte de éste a los tejidos, las cifras inferiores a 60 mmHg pueden afectar a la oxigenación tisular.

Además de la PaO₂, un parámetro importante es el gradiente alveolo-arterial de O₂ (AaPO₂), que se define como la diferencia entre la PaO₂ en el gas alveolar y la PaO₂ en la sangre arterial. En una persona sana con un intercambio de gases eficaz, el AaPO₂ no supera los 10-15 mmHg. Es un parámetro que mide bien la eficacia del pulmón como intercambiador de gases. Las enfermedades que afectan al parénquima pulmonar aumentan el AaPO₂ mientras que si la IR es de causa extraparenquimatosa el AaPO₂ es normal.

La insuficiencia respiratoria puede ser clasificada de diferentes formas (Tabla I) y, basándonos en su evolución, la podemos clasificar en insuficiencia respiratoria aguda (IRA), insuficiencia respiratoria crónica (IRC) y crónica agudizada (IRCA). No existe un período de tiempo que marque la diferencia entre la insuficiencia respiratoria aguda o crónica; la diferencia entre

TABLA 1. Clasificación de la insuficiencia respiratoria.

- **Por la forma de instauración**
 - Insuficiencia respiratoria aguda
 - Insuficiencia respiratoria crónica
 - Insuficiencia respiratoria crónica agudizada
- **Por criterios gasométricos**
 - Insuficiencia respiratoria hipoxémica
 - Por enfermedad respiratoria aguda
 - Neumonía
 - TEP
 - Distrés respiratorio
 - Edema agudo de pulmón
 - Por enfermedad respiratoria crónica
 - EPOC
 - Asma
 - Fibrosis
 - Insuficiencia respiratoria hipercápnica
 - Con pulmón normal
 - Sedantes
 - Enfermedades neuromusculares
 - Obstrucción de vía aérea superior
 - Con pulmón alterado
 - EPOC
 - Asma

las dos situaciones se manifiesta por la puesta en marcha de los mecanismos compensadores de adaptación que aparecen cuando la IR es crónica. Habría una tercera situación que sería la IR aguda sobre una IR crónica estable.

Cuando la IR se establece en el tiempo, se ponen en marcha mecanismos compensadores que intentan evitar la hipoxia tisular, como el aumento de la ventilación a través del estímulo de la pO_2 sobre los quimiorreceptores periféricos, la poliglobulia para aumentar el contenido de O_2 en sangre e incrementar así el aporte de

O_2 a los tejidos, el desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha que facilita la liberación de O_2 a los tejidos y la vasoconstricción pulmonar, que intenta derivar la sangre a unidades mejor ventiladas. Además de estos mecanismos de compensación provocados por la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis respiratoria se compensan con una retención de bicarbonato por los túbulos renales.

De la misma manera, por criterios gasométricos se clasifica en insuficiencia respiratoria parcial, que cursa con hipoxemia pero sin hipercapnia e insuficiencia respiratoria global, que cursa con hipoxemia e hipercapnia, la cual a su vez puede ocurrir con pulmón normal (intoxicación por sedantes, enfermedades neuromusculares, síndromes de hipoventilación, obstrucción de vía aérea superior) o con pulmón patológico (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma)⁽²⁾.

FISIOPATOLOGÍA^(3,4,5)

Desde un punto de vista fisiopatológico pueden distinguirse varios mecanismos que conducen a la aparición de IR. Estos mecanismos se resumen en la tabla 2.

Hipoventilación

La ventilación es el mecanismo por el que se introduce una mezcla de aire fresco en el pulmón durante la inspiración, lo que se consigue por la expansión de la caja torácica. La hipoventilación significa que el volumen de gas fresco que llega a los alveolos por unidad de tiempo (ventilación alveolar), está reducido. Si no se reduce el consumo de O_2 , esta situación de hipoventilación conlleva inevitablemente a la hipoxemia. Siempre provoca un aumento de la $PaCO_2$, de acuerdo con la siguiente relación:

$$PaCO_2 = (VCO_2/VA) \times K$$

Donde VCO_2 es la producción de CO_2 , VA es la ventilación alveolar (que sería la

TABLA 2. Mecanismos fisiopatológicos de la IR.

	pO ₂	pCO ₂	AaPO ₂
Hipoventilación	Baja	Alta	Normal
Alteraciones V/Q	Baja	Normal o alta	Muy alto
Alteración difusión	Baja	Normal o baja	Alto
Efecto <i>shunt</i>	Baja	Normal o baja	Alto
↓ FIO ₂	Baja	Normal o baja	Normal

ventilación total menos la ventilación del espacio muerto) y K es una constante. Así, si la VA disminuye la PaCO₂ aumenta proporcionalmente. Secundariamente la disminución de la VA producirá una disminución de la cantidad de O₂ en el alveolo y, consecuentemente, hipoxemia. La IR debida a hipoventilación producirá hipoxemia e hipercapnia. Normalmente se produce por enfermedades que no afectan a los pulmones (miopatías, neuropatías, alteraciones de la caja torácica,...) que impiden una ventilación alveolar correcta, y el AaPO₂ es normal.

Alteraciones de la relación ventilación-perfusión (V/Q)

Es el mecanismo más importante en las enfermedades pulmonares y de vía aérea. En un pulmón normal la distribución de la ventilación y la perfusión no son homogéneas y una unidad alveolo-capilar no tiene una relación V/Q cercana a la unidad.

En los vértices la ventilación es mayor que la perfusión y en las bases ocurre lo contrario. Algunas enfermedades, como el asma, la EPOC o la neumonía, se caracterizan por la presencia de unidades con una relación V/Q baja (*efecto mezcla venosa*), que producen hipoxemia arterial, inicialmente sin hipercapnia, debido a la acción compensadora de unidades mejor ventiladas. En cambio otras enfermedades, como la embolia pulmonar o el enfisema, condicionan la presencia de unidades con V/Q alta (*efecto espacio muerto*), que apenas tie-

nen repercusión gasométrica salvo la aparición de hipocapnia por aumento de la ventilación.

Alteración de la difusión

El paso de gases desde el alveolo al capilar pulmonar se realiza por un proceso de difusión pasivo, es decir, a favor del gradiente de presión. En condiciones normales las moléculas de O₂ no tienen ninguna limitación para pasar del alveolo al capilar. En las enfermedades intersticiales difusas donde está engrosada la membrana alveolo-capilar, se pensó que éste podría ser el mecanismo de hipoxemia, pero actualmente se cree que la principal causa de hipoxemia en estos enfermos es la alteración de la relación V/Q por la desestructuración del parénquima alveolar y la destrucción del lecho capilar pulmonar.

La hipoxemia que aparece en el esfuerzo en estos enfermos sí puede estar en relación con una alteración de la difusión, por la disminución del tiempo de paso del hematíe por el capilar pulmonar. La figura 1 nos permite recordar el curso en tiempo para la pO₂ a lo largo del de un capilar pulmonar. En reposo, la pO₂ de la sangre capilar llega aproximadamente a la del gas alveolar después de un tercio, más o menos, del tiempo de contacto de 3/4 seg disponible en el capilar. Por tanto, tenemos mucho tiempo de reserva e incluso con el ejercicio intenso cuando el tiempo de contacto se reduce a 1/3 seg, el equilibrio está asegurado.

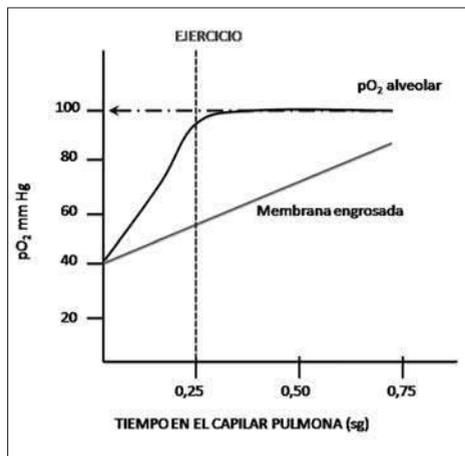


FIGURA 1. Cambios en la pO_2 a lo largo del capilar pulmonar. Con el ejercicio el tiempo disponible para la difusión de O_2 está disminuido.

Efecto *shunt*

El *shunt* capilar se define como la sangre que pasa del corazón derecho al izquierdo atravesando capilares pulmonares que están en contacto con alveolos no ventilados sin aumentar por tanto el contenido de O_2 en la sangre arterial. El efecto hipoxémico del cortocircuito depende de la magnitud del mismo. En personas normales hay cortocircuitos fisiológicos (circulación bronquial, venas de Tebesio). Aunque pueden existir cortocircuitos debidos a enfermedades raras, como malformaciones cardíacas o fistulas arteriovenosas pulmonares, la causa más frecuente de IR debida a este mecanismo la constituye la existencia de zonas no ventiladas pero profundas (atelectasia, neumonía o edema pulmonar). El *shunt* cursa con $AaPO_2$ alto, hipoxemia que no se modifica con la administración de O_2 a altas concentraciones y sin hipercapnia por la hiperventilación secundaria a la hipoxemia. De forma característica si damos O_2 al 100% a un sujeto con *shunt*, la pO_2 no asciende a los valores de un sujeto normal.

Disminución en la FiO_2

Es un mecanismo poco frecuente donde, al disminuir la fracción inspirada de O_2 , disminuye la presión alveolar de O_2 y se produce hipoxemia. El $AaPO_2$ es normal y se provoca una hiperventilación compensadora con hipocapnia. En los sujetos que viven por encima de los 2.500 metros, los valores de pO_2 están disminuidos en relación con la presión barométrica, hay hiperventilación alveolar con menor pCO_2 y el pH es relativamente normal.

Otros mecanismos de la IR

La disminución del gasto cardíaco o de la concentración de hemoglobina disminuye el aporte de O_2 a los tejidos. Para mantener la actividad metabólica tisular cuando existe hipoxemia, se debe aumentar la fracción de extracción de O_2 . Esto disminuye la pO_2 en sangre venosa mixta y los pulmones tienen que oxigenar una sangre más desaturada, lo que agrava la hipoxemia preexistente. Es un mecanismo colateral pero con implicaciones terapéuticas distintas, como el soporte hemodinámico o transfusional.

Ya se ha mencionado que la IR crónica puede cursar con o sin hipercapnia. Si fracasa la ventilación por enfermedades que afectan a la función de bomba ventilatoria del sistema respiratorio (enfermedades neuromusculares, de caja torácica) se produce hipoventilación, mientras que si lo que está alterado es la vía aérea, la estructura pulmonar o la circulación pulmonar, son otros mecanismos los implicados (alteraciones V/Q , difusión, *shunt*) y cursa inicialmente con hipoxemia sin hipercapnia. Esto tiene implicaciones terapéuticas ya que la hipoxemia puede mejorar con oxigenoterapia mientras que es necesario mejorar la ventilación para prevenir la hipercapnia severa y la consiguiente acidosis respiratoria⁽⁶⁾. Finalmente, en algunos casos la IR está

causada por más de un mecanismo que actúa simultáneamente. Un ejemplo sería un paciente con EPOC con grandes alteraciones V/Q que condicionan un gran incremento del espacio muerto fisiológico que, si no se acompaña de un aumento en la ventilación minuto, conlleva una disminución de la ventilación alveolar y la consiguiente hipercapnia. También el efecto de respirar una FiO_2 baja (exposición a grandes alturas) en enfermos con IR crónica condicionada por distintos mecanismos fisiopatológicos (7).

Distintos tipos de IR están relacionados con diferentes grados de hipoxemia e hipercapnia. En la figura 2 podemos ver un diagrama O_2 - CO_2 . La hipoventilación pura desplaza la pO_2 y pCO_2 en el sentido de la flecha 1 (por ej., enfermedades neuromusculares), las desigualdades V/Q con una ventilación alveolar inadecuada para mantener una pCO_2 normal, provoca un movimiento siguiendo una línea como la 2 (ej., EPOC). En las enfermedades intersticiales graves vemos un comportamiento como la línea 3, con una hipoxemia progresiva grave pero sin aumento de pCO_2 por el aumento de la ventilación. Por último, en el distrés respiratorio del adulto la pCO_2 es típicamente baja, como se ve en la línea 4, y la hipoxemia es máxima.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología de la insuficiencia respiratoria va a estar condicionada por la enfermedad de base y por la forma de instauración del cuadro, es decir, por la agudeza o cronicidad de la causa que la origina. En el caso de la insuficiencia respiratoria crónica, al tratarse de un proceso crónico predominan los síntomas y signos de la enfermedad causal debido a la puesta en marcha de mecanismos compensadores que atenúan las manifestaciones propias de la insuficiencia respiratoria.

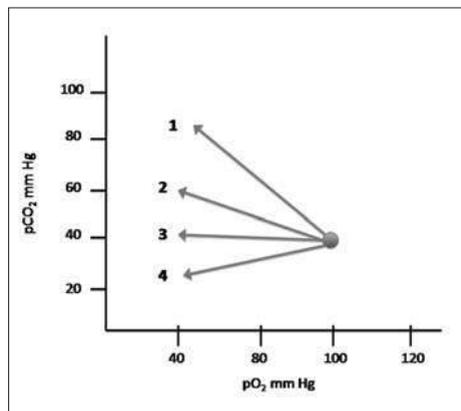


FIGURA 2. Valores de pO_2 y pCO_2 en distintos tipos de IR: hipoventilación pura (1), alteraciones V/Q como en la EPOC (2), enfermedad intersticial evolucionada (3), síndrome de distrés respiratorio del adulto (4).

Manifestaciones clínicas derivadas de la hipoxemia

En general los síntomas y signos reflejan la puesta en marcha de mecanismos de compensación por los distintos órganos y sistemas a la falta crónica de oxígeno. Así, la hipoxemia crónica puede producir:

Hipertensión arterial pulmonar (8) por vasoconstricción pulmonar que, mantenida en el tiempo, produce *cor pulmonale* crónico y, consecuentemente, clínica de fracaso ventricular derecho (ingurgitación yugular y aumento de presión venosa central, hígado de estasis y edemas). En la circulación sistémica la IRC puede ocasionar hipertensión arterial por vasoconstricción arterial sistémica como respuesta de los quimiorreceptores periféricos.

Taquicardia para intentar aumentar el gasto cardíaco que en fases avanzadas da lugar a la aparición de arritmias, siendo la más frecuente la taquicardia sinusal e incluso efectos deletéreos sobre la función miocárdica, que se agrava en pacientes con cardiopatía isquémica previa.

La disnea⁽⁹⁾ es quizás el síntoma más frecuente en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica y se produce por aumento de la ventilación en respuesta a la hipoxemia, con el consiguiente aumento del trabajo respiratorio. Es difícil saber hasta qué punto la disnea se debe a la enfermedad de base o a la IRC. Paralelamente, junto al aumento de disnea se produce un aumento de la frecuencia respiratoria, el uso de musculatura accesoria respiratoria y la respiración paradójica.

A consecuencia de la hipoxia cerebral se pueden producir trastornos neuropsíquicos, como cambios en la conducta, irritabilidad, agitación, ansiedad, cefalea, temblor e incluso somnolencia, obnubilación y coma en fases avanzadas.

Dado que la hipoxemia puede afectar a cualquier órgano, podemos encontrar también signos de disfunción renal con tendencia a la retención de sodio y alteraciones en la función hepática.

En fases avanzadas existe una pérdida de peso⁽¹⁰⁾ que se ha relacionado con el aumento de mediadores, como el factor de necrosis tumoral inducido por la hipoxia tisular.

Dentro de las alteraciones hematológicas destaca la poliglobulia, que aparece en situaciones crónicas y favorece a su vez la aparición de fenómenos tromboembólicos.

Entre los signos clínicos más característicos se encuentra la cianosis, coloración azulada de piel y mucosas, que se produce por el incremento de la cantidad de hemoglobina reducida en sangre (> 5 g/dl). Suele ser un signo tardío y está condicionado por otros factores, como la cantidad total de hemoglobina, coloración de la piel y el estado de la circulación periférica.

Manifestaciones clínicas derivadas de la hipercapnia

Las manifestaciones clínicas derivadas del aumento de CO₂ en sangre son debi-

das a la afectación del sistema nervioso central. Inicialmente suele existir excitación, pero posteriormente aparece obnubilación, confusión mental con desorientación temporoespacial dando lugar en última instancia al coma hipercápnico.

A consecuencia de la vasodilatación cerebral que produce la hipercapnia es frecuente que los pacientes refieran cefalea, siendo éste uno de los síntomas más frecuentes.

Existe también una tendencia a producirse alteraciones en el ritmo sueño-vigilia lo que da lugar a una excesiva somnolencia diurna. Esta situación se agrava aún más en pacientes que tienen un síndrome de apnea del sueño asociado.

A nivel del sistema vascular se produce, inicialmente taquicardia e hipertensión y, en fases más evolucionadas, vasodilatación periférica e hipotensión secundaria.

Entre los signos clínicos más característicos de la hipercapnia destacamos el *flapping* o temblor fino, común a otras encefalopatías e indistinguible de ellas.

Manifestaciones clínicas en la insuficiencia respiratoria crónica agudizada

Los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica sufren agudizaciones más o menos graves que descompensan su situación basal. La agudización suele acompañarse de un deterioro de la hipoxemia y, en función de la causa que la origina, puede aparecer hipercapnia y, consecuentemente, acidosis respiratoria. Los síntomas predominantes serán los de la causa desencadenante, produciéndose además un deterioro de las manifestaciones basales de la insuficiencia respiratoria crónica. Las alteraciones clínicas son similares a las descritas previamente con mayor grado de disnea, respiración rápida y superficial, empleo de musculatura accesoria, descoordinación toracoabdominal, sudoración, dis-

minución del nivel de conciencia y obnubilación.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CRÓNICA

El primer paso en la aproximación diagnóstica de un paciente en el que se sospecha la existencia de una insuficiencia respiratoria crónica consiste en la confirmación de la misma y clasificación del tipo de trastorno, por lo que la realización de una gasometría arterial es primordial en el abordaje diagnóstico inicial. La insuficiencia respiratoria crónica puede ser debida a múltiples causas, originadas en el aparato respiratorio o en los órganos de control de la respiración, siendo los síntomas y signos de la enfermedad causal los que nos indican qué tipo de exploraciones complementarias deben realizarse para llegar al diagnóstico etiológico⁽¹¹⁾.

Diagnóstico de la insuficiencia respiratoria crónica

Para diagnosticar la insuficiencia respiratoria es necesario realizar una gasometría arterial que demuestre una pO_2 en sangre arterial menor de 60 mm Hg y/o una presión parcial de anhídrido carbónico pCO_2 mayor o igual a 45 mm Hg respirando aire ambiente y a nivel del mar. Junto con la espirometría, la gasometría arterial es la exploración básica de la función respiratoria puesto que nos informa de manera integral del resultado final de la oxigenación y de la ventilación. Nos permite medir de forma directa la $Pa O_2$, la $Pa CO_2$ y conocer la situación del equilibrio ácido-base al medir el pH sanguíneo. Los equipos actuales cuantifican además la hemoglobina, su saturación, las dishemoglobinas y, en algunos casos, el lactato. Su realización adecuada requiere una técnica de punción correcta y se encuentra publicada por la Sociedad Española de Neumo-

TABLA 3. Interpretación de la gasometría arterial.

Pa O ₂ (valor normal)	80-100 mm Hg
Hipoxemia	< 80 mm Hg
Insuficiencia respiratoria	< 60 mm Hg
Pa CO ₂ (valor normal)	35-45 mm Hg
Hipercapnia	> 45 mm Hg
Hipocapnia	> 35 mm Hg
pH (valor normal)	7,35-7,45
Acidosis	< 7,35
Alcalosis	> 7,45

logía⁽¹²⁾. Los valores considerados normales se encuentran en la tabla 3. Cuando los valores de $Pa O_2$, respirando aire ambiente, se sitúan entre 60 y 80 mm Hg se habla de hipoxemia arterial; si son inferiores a 60 mm Hg se trata de insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria puede acompañarse de una cifra de $Pa CO_2$ situada entre 35 y 45 mm Hg (normocapnia), superior a 45 mm Hg (hipercapnia) o inferior a 35 mm Hg (hipocapnia). Por otra parte, la presencia de hipercapnia o hipocapnia puede acompañarse (o no) de acidosis (pH < 7,35), o alcalosis (pH > 7,45).

Otra manera indirecta de conocer el grado de oxigenación es la determinación transcutánea de la saturación de la hemoglobina por el oxígeno ($Sa O_2$) o pulsioximetría, que nos informa de la cantidad de hemoglobina saturada con oxígeno y depende de la cantidad de oxígeno disuelta en plasma, es decir, de la $Pa O_2$. Se usa para conocer de una forma no invasiva el nivel de oxigenación cuando no es preciso conocer el valor de la $Pa CO_2$ o del pH sanguíneos. No obstante, dado que la relación entre la $Sa O_2$ y $Pa O_2$ (curva de disociación de la hemoglobina) tiene una forma sigmoide, la valoración de la eficacia del intercambio de gases a partir del valor de $Sa O_2$ puede ser poco sensible en determina-

das circunstancias clínicas debido a la desviación de la curva a la derecha o a la izquierda en función del pH, temperatura, Pa CO₂ y concentración de 2-3 difosfoglicerato. Esta técnica es muy útil para conocer el nivel de oxigenación durante el sueño así como durante la realización de pruebas de esfuerzo.

Una variable de extrema importancia que puede ser calculado a partir de los valores de la gasometría es el previamente mencionado gradiente alveoloarterial de oxígeno (Aa PO₂) o diferencia entre las presiones parciales de oxígeno entre el alvéolo y la sangre arterial. En un sujeto sano, el Aa PO₂ no supera los 10-15 mm Hg. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Aa PO}_2 = \{(\text{Patm} - 47) \times \text{FI O}_2\} - \text{Pa CO}_2 / \text{R} - \text{Pa O}_2$$

donde Patm es la presión atmosférica, FI O₂ la fracción inspirada de oxígeno, Pa CO₂ la presión parcial de CO₂ en sangre arterial, R, el cociente respiratorio (0,8) y Pa O₂ la presión parcial de oxígeno en sangre arterial. El AaPO₂ es un excelente indicador de la eficacia del parénquima pulmonar como intercambiador de oxígeno y dióxido de carbono y, en general, se encontrará elevado en todas las enfermedades intrapulmonares que modifiquen el intercambio de gases, siendo normal en los casos de insuficiencia respiratoria de origen extrapulmonar⁽¹³⁾. Es, por tanto, muy útil para etiquetar inicialmente la causa de cualquier cuadro de insuficiencia respiratoria. A su vez, también es imprescindible para valorar la evolución clínica de la insuficiencia respiratoria, ya que tiene en cuenta la FI O₂, de forma que si la evolución es buena el gradiente debe ir disminuyendo progresivamente.

Es posible realizar una determinación no invasiva de la Pa CO₂ mediante el análisis del CO₂ transcutáneo o en el aire espirado, ya que las cifras de CO₂ al final de la espiración son superponibles a la Pa CO₂. En general se usan para monitorizar

el nivel de ventilación alveolar durante el sueño o la ventilación mecánica no invasiva.

Aproximación al diagnóstico etiológico de la insuficiencia respiratoria crónica

Una vez hemos establecido el diagnóstico sindrómico con la gasometría arterial, hemos de determinar la causa que origina la insuficiencia respiratoria crónica. Sus causas son múltiples y un primer abordaje diagnóstico lo constituye como ya hemos visto la determinación del Aa PO₂. Un Aa PO₂ normal (inferior a 15-20 mm Hg) nos orienta hacia una causa extrapulmonar mientras que un valor de Aa PO₂ superior a 20 mmHg indica que la insuficiencia respiratoria es de origen pulmonar.

Aunque los síntomas y signos de la enfermedad causal nos orientarán hacia qué tipo de pruebas complementarias debemos realizar para confirmar el diagnóstico etiológico, en general, las pruebas de función pulmonar van a ser la base de los estudios iniciales en cualquier paciente con insuficiencia respiratoria crónica⁽¹⁴⁾.

La espirometría es la prueba básica de la función pulmonar y consiste en el análisis del volumen de aire que los pulmones pueden movilizar en función del tiempo. El análisis de las curvas y de los parámetros calculados a partir de ellas (FEV1, FVC y la relación FEV1/FVC) permite, en primer lugar, establecer o descartar la presencia de una alteración ventilatoria significativa y, en segundo lugar, tipificarla⁽¹⁵⁾. Así, se pueden clasificar las enfermedades en tres patrones de enfermedad: alteración ventilatoria obstructiva (se caracteriza porque existe una limitación al flujo aéreo), alteración ventilatoria restrictiva (aparece en aquellas enfermedades que cursan con disminución de los volúmenes pulmonares) y alteración ventilatoria mixta (coexisten un trastorno obstructivo y uno restrictivo). La espirometría también va-

lora la gravedad de los trastornos apreciados existiendo diferentes clasificaciones de gravedad para los trastornos obstructivos y para los restrictivos. En la práctica clínica habitual, siempre que se detecta una alteración ventilatoria obstructiva, se analiza además la respuesta a un broncodilatador, generalmente un agonista β -2 inhalado. La respuesta broncodilatadora se mide por medio de una nueva espirometría. No existe consenso a la hora de considerar la prueba positiva, existiendo diferentes recomendaciones según las diferentes normativas.

La determinación de los volúmenes pulmonares estáticos, es decir, la capacidad residual funcional (FRC), el volumen residual (RV) y la capacidad pulmonar total (TLC), no puede realizarse con una espirometría convencional (ya que todos ellos incluyen en su cálculo el RV), por lo que hemos de recurrir a otros métodos, como la pletismografía o las técnicas de dilución de gases inertes. Estas pruebas están indicadas en aquellos casos en los que exista una alteración ventilatoria restrictiva en la espirometría, y en aquellas patologías que cursan con una alteración ventilatoria mixta para diferenciarlo de la obstrucción severa con atrapamiento aéreo⁽¹⁶⁾.

El análisis de la capacidad pulmonar de transferencia del monóxido de carbono (DLCO) es un test muy utilizado en el laboratorio de función pulmonar. Consiste en medir la cantidad de monóxido de carbono que se transfiere a través de la membrana alveolocapilar por unidad de tiempo. Informa sobre la superficie vascular disponible para el intercambio de gases. La DLCO corregida para el volumen alveolar efectivo (VA) se denomina factor de transferencia y se conoce con las siglas KCO (DLCO/VA). La DLCO tiene utilidad clínica para el diagnóstico diferencial del enfisema pulmonar, la anemia, las enfermedades vasculares pulmonares,

las enfermedades intersticiales y las enfermedades de ocupación alveolar, entidades en las que se encuentra disminuido.

En enfermos con insuficiencia respiratoria crónica en los que sospechemos una etiología neuromuscular podemos realizar pruebas dirigidas a la exploración de la fuerza, la resistencia y la reserva funcional de un músculo o grupo muscular⁽¹⁷⁾. Disponemos de diferentes técnicas que van desde las más sencillas, como la medición de las presiones respiratorias máximas estáticas en la boca: presión inspiratoria máxima (Pimax) y la presión espiratoria máxima (Pemax) a técnicas más complicadas, como la presión transdiafragmática, que mide de manera específica la fuerza de contracción del diafragma. La resistencia de los músculos respiratorios se determina mediante la maniobra de ventilación voluntaria máxima (MVV), que si está reducida nos informa sobre la existencia de una limitación ventilatoria durante el ejercicio.

En ocasiones, algunas de las manifestaciones clínicas que en reposo pasan desapercibidas, pueden ponerse de manifiesto durante la realización de un esfuerzo físico. Por eso, se utilizan las pruebas de esfuerzo como un elemento más en el diagnóstico de una insuficiencia respiratoria que no se detecta en reposo o para valorar la repercusión clínica, funcional y pronóstica así como la detección de alteraciones que se producen o empeoran con el ejercicio en determinadas enfermedades pulmonares crónicas (EPOC, enfermedades intersticiales, fibrosis quística e hipertensión pulmonar primaria)⁽¹⁸⁾. Este tipo de pruebas se clasifican en ejercicios de tipo submáximo (como la prueba de los seis minutos de marcha o la prueba de la lanzadera), en las que se evalúa la saturación de oxígeno durante el esfuerzo, y en ejercicios de tipo máximo (realizadas en un cicloergómetro o en un tapiz ro-

dante) en las que se monitorizan variables ventilatorias (ventilación minuto, frecuencia respiratoria, concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en gas espirado), de intercambio de gases (oximetría transcutánea, gasometría arterial) y variables hemodinámicas (electrocardiograma, presión arterial, frecuencia cardíaca) con el fin de determinar si existe un factor limitante, ya sea de origen ventilatorio, hemodinámico y/o de intercambio de gases, que limite la capacidad de esfuerzo del individuo.

Si las pruebas mencionadas hasta el momento no justifican la existencia de una insuficiencia respiratoria, podemos avanzar un paso más en la exploración funcional mediante el estudio de control de la ventilación. Las pruebas más utilizadas son el análisis del patrón ventilatorio, la presión de oclusión (P0.1) y los estudios de quimiosensibilidad fundamentalmente para el diagnóstico de los síndromes de hipoventilación alveolar.

El estudio de la función respiratoria durante el sueño debe formar parte de la valoración clínica del paciente respiratorio para detectar enfermedades respiratorias que se manifiestan exclusivamente durante este período, como el síndrome de apnea-hipopnea del sueño y estudiar, además, sus consecuencias sobre las enfermedades respiratorias. Estos estudios van desde la simple poligrafía cardiorrespiratoria hasta la polisomnografía nocturna.

Como conclusión y tras haber expuesto brevemente las principales pruebas de función pulmonar, el objetivo ante un paciente con sospecha de insuficiencia respiratoria crónica es, en primer lugar, confirmar el diagnóstico, por medio de una gasometría arterial y, en segundo lugar, establecer el diagnóstico etiológico. Tal como se ha comentado, el cálculo del Aa PO₂ ayuda a diferenciar si el origen de la insuficiencia respiratoria está en el pulmón

o fuera de él. La exploración funcional debe realizarse de forma escalonada acorde a los síntomas del paciente desde las pruebas más sencillas hasta el estudio de centros respiratorios. En la figura 3 se presenta un algoritmo diagnóstico orientativo para el estudio de un paciente con insuficiencia respiratoria.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CRÓNICA

El tratamiento de la IR comprende tres aspectos: medidas generales, tratamiento de la enfermedad de base y de las complicaciones y tratamiento en sí de las alteraciones gasométricas que definen la IRC.

Medidas generales

Son aquellas medidas que deben adoptarse ante cualquier enfermo con IRC, independientemente de su causa, para intentar mejorar el intercambio gaseoso y prevenir complicaciones:

- Abandono del tabaco.
- Corregir desequilibrios nutricionales, como la obesidad o la desnutrición.
- Evitar factores desencadenantes, como la interrupción del tratamiento de la enfermedad de base o la utilización de fármacos que deprimen la ventilación, como sedantes o hipnóticos.
- Profilaxis de infecciones (vacuna antigripal y neumocócica).
- Manejo adecuado de las secreciones cuando éstas son muy abundantes o en pacientes con dificultades para la expectoración.
- Tratamiento de enfermedades asociadas que pueden agravar las consecuencias de la IRC, como la anemia o el hipotiroidismo.
- La rehabilitación respiratoria y la educación del paciente con IRC y sus cuidadores en aquellas enfermedades pueden también mejorar la calidad de vida

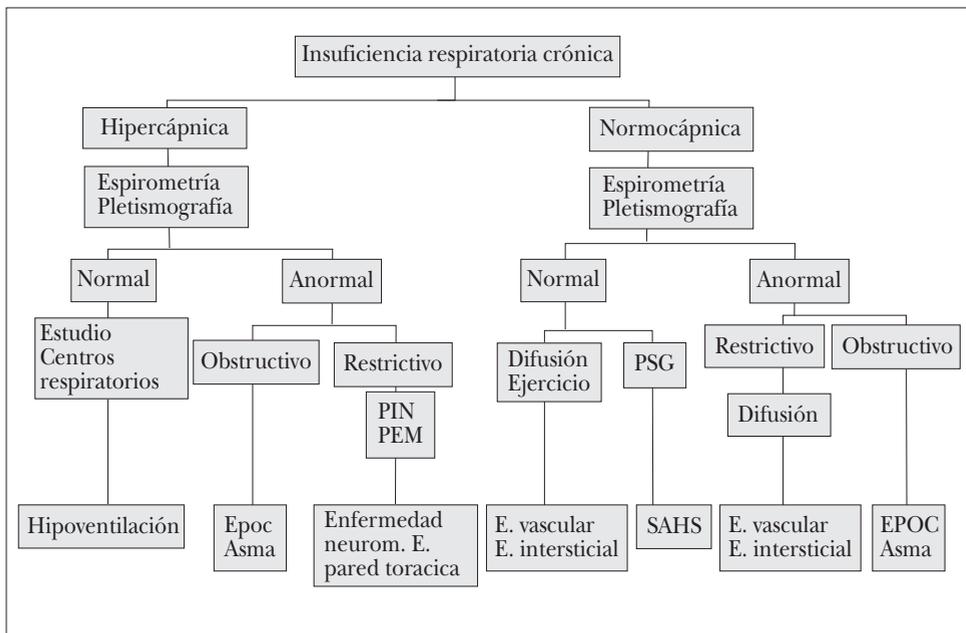


FIGURA 3. Enfoque diagnóstico del paciente con insuficiencia respiratoria crónica.

y retrasar la aparición de complicaciones, aunque no se obtengan mejorías relevantes en la función pulmonar.

Tratamiento de la enfermedad de base y de las complicaciones

El tratamiento de la enfermedad de base será expuesto de forma detallada en los capítulos correspondientes de este libro. La aparición de una IRC en el curso evolutivo de cualquier proceso debe hacer plantear el tratamiento más enérgico posible dentro del correspondiente nivel de gravedad. La poliglobulia importante, con hematocrito superior al 60%, puede tratarse mediante flebotomías, siempre teniendo en cuenta que esta circunstancia expresa una falta de corrección de la hipoxemia con el tratamiento indicado, bien por mala respuesta o bien por mal cumplimiento. La aparición de *cor pulmonale* requiere tratamiento con diuréticos y dieta hiposódica.

Tratamiento de la alteración gasométrica

El objetivo básico es corregir la hipoxemia y la hipercapnia mediante la oxigenoterapia y la ventilación mecánica^(19,20). La utilización de fármacos que pueden aumentar la ventilación, como la almitrina, acetazolamida, medroxiprogesterona, etc., no han demostrado eficacia a largo plazo, por lo que hoy en día no tienen ninguna indicación en el tratamiento de la IRC.

Oxigenoterapia

La corrección de la hipoxemia mediante la administración continuada de oxígeno suplementario es el objetivo fundamental del tratamiento de la IRC. La oxigenoterapia crónica domiciliar (OCD) es la única medida, junto con el abandono del tabaco, que ha demostrado aumentar la supervivencia de los enfermos con IRC secundaria a EPOC, además de mejorar la calidad de vida, reducir los in-

gresos y retrasar la aparición de complicaciones. En estos pacientes, la oxigenoterapia se encuentra indicada en presencias de:

- a. PaO₂ menor de 55 mm de Hg.
- b. PaO₂ menor de 60 mm de Hg si además existe poliblobulia o datos de hipertensión pulmonar y/o cor-pulmonale.

En otros procesos distintos a la EPOC que cursan con IRC no hay estudios tan concluyentes que demuestren el beneficio de la OCD, aunque es razonable pensar que la corrección de la hipoxemia también reportará beneficios similares. No está clara la indicación de oxigenoterapia en la IR, que sólo se manifiesta durante la noche o durante el ejercicio.

Ventilación mecánica

Es el tratamiento fisiopatológico de la hipoventilación alveolar que no se corrige mediante el empleo de oxigenoterapia. En la IR aguda la ventilación mecánica se administra mediante intubación traqueal (ventilación mecánica convencional) o mediante mascarilla nasal o facial (VNI). En la IRC la ventilación mecánica se administra de forma prolongada en el domicilio del paciente, generalmente como VNI, aunque en algunos casos de alta dependencia también se puede administrar por traqueostomía. La VNI domiciliaria está indicada en enfermos con IRC secundaria a enfermedades neuromusculares, trastornos de la pared torácica y síndrome de hipoventilación- obesidad en los que el mecanismo fundamental es la hipoventilación. La indicación en la IRC hipercápnica secundaria a EPOC no está bien establecida en la actualidad.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los enfermos con IRC depende en gran medida de la evolución de la enfermedad de base que la origina. Como norma general, la aparición de una IRC en el curso evolutivo de cualquier pro-

ceso es un signo de mal pronóstico, sobre todo cuando existe hipercapnia asociada. La ventilación no invasiva (VNI) ha mejorado la supervivencia de enfermos con IRC secundaria a trastornos neuromusculares o de pared torácica y la evolución a corto y medio plazo de enfermos ingresados por IRC agudizada secundaria a EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. West JB. Insuficiencia respiratoria. En: Fisiopatología Pulmonar. West. Editorial Panamericana. 6^a Edición 2005; 149-62.
2. Villasante Fernández-Montes C. Insuficiencia Respiratoria Crónica. En: Medicina Respiratoria. Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchis Aldás J. Editorial Aula Médica; 2006. p. 581-90.
3. West JB, Fisiología respiratoria. Tercera edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1987.
4. Herig NR, Pierson DJ. Mechanisms of hypoxemia. *Respir Care N Am.* 2000 Dec; 6(4): 501-21.
5. West JB. Fisiopatología pulmonar. Conceptos fundamentales. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1990.
6. Rossi A, Poggi R, Roca J. Physiologic factors predisposing to chronic respiratory failure. *Respir Care N Am.* 2002 Sep; 8(3): 379-404.
7. Luks AM, Swenson ER. Travel to high altitude with pre-existing lung disease. *Eur Respir J.* 2007 Apr; 29(4): 770-92.
8. Barberá JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892-905.
9. León Jiménez A, Arnedillo Muñoz A, García Polo C. Insuficiencia Respiratoria Crónica. En: Villasante C. Enfermedades respiratorias. Vol I. Editorial Aula Médica. Madrid, 2003. p. 211-9.
10. Takabatate N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J respire Crit Care Med* 2000; 161: 1179-84.
11. García Muñoz JP, Viejo Bañuelos JL. Aproximación clínica al paciente con insuficiencia respiratoria. En: Tratado de Insuficiencia Res-

- piratoria. De Lucas Ramos P, Güell Rous R, Rodríguez González-Moro JM, Antón Albisu A. Madrid. Editorial Ergón; 2006. p. 105-13.
12. Rodríguez Roisín R, Agustí García Navarro A, Burgos Rincón F, Casan Clara P, Perpiñá Torderá M, Sánchez Agudo L, Sobradillo Peña V. Normativa SEPAR: Gasometría Arterial. Recomendaciones SEPAR. Ediciones Doyma. Barcelona; 1998. p. 55-77.
 13. Agustí García-Navarro A, Togores B. Intercambio pulmonar de gases. Transferencia de monóxido de Carbono. En: Agustí García-Navarro A. Función pulmonar aplicada. Puntos clave. Madrid: Mosby/Doyma SA; 1995. p. 43-54.
 14. Rojo Moreno-Arrones B, García Río F, Pino García JM. Exploración funcional respiratoria en la insuficiencia respiratoria. En: De Lucas Ramos P, Güell Rous R, Rodríguez González-Moro JM, Antón Albisu A. Tratado de Insuficiencia Respiratoria. Madrid. Editorial Ergón; 2006. p. 125-32.
 15. Sanchís J, Casán P, Castillo J, González Mangado N, Palenciano L, Roca J. Espirometría forzada. En: Caminero Luna JA, Fernández Fao L. Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Doyma; 1998. p. 1-18.
 16. González-Mangado N. Sistemas de medidas de volúmenes pulmonares estáticos. En: Pino JM, García Río F. Estudio de la función respiratoria. Mecánica respiratoria II. Madrid Sanitaria 2000; 2004. p. 63-79.
 17. Polkey MI, Green M, Moxhan J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995; 50: 1131-5.
 18. Roca J, Burgos F, Casa P, Ortega F, Puente L, Togores B. Pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 247-68.
 19. McDonald CF, Crockett AJ, Young IH Adult domiciliary oxygen therapy. Position statement of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *MJA* 2005; 182: 621-6.
 20. de Lucas Ramos P, Güell Rous R, Rodríguez González-Moro JM, Antón Albisu A. Tratado de Insuficiencia Respiratoria. Editorial Ergon. Madrid 2006.

Capítulo 7

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

J. de Miguel Díez¹, M. J. Chillón Martín¹,
M. J. Buendía García², J.M. Echave-Sustaeta³

*Servicio de Neumología. ¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. ²Hospital Infanta Leonor. Madrid
³Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema sanitario de primera magnitud debido a su elevada prevalencia y morbimortalidad y a los altos costes económicos que genera. Se caracteriza por la presencia de una obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, que se asocia a una reacción inflamatoria anómala, principalmente frente al humo del tabaco. La obstrucción al flujo aéreo se define por el hallazgo en la espirometría de una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) tras broncodilatación por debajo de 0,7. La gravedad se establece por el valor del FEV_1 posbroncodilatador, aunque también se relaciona con otros factores, como la existencia de síntomas, la insuficiencia respiratoria, la afectación sistémica y la comorbilidad asociada. La supresión del tabaco constituye la principal medida para evitar el desarrollo y progresión de la EPOC. Otras medidas generales en esta enfermedad incluyen la administración de vacunas antigripal y antineumocócica. En cuanto al manejo de la enfermedad en los pacientes estables, los

broncodilatadores constituyen la piedra angular del tratamiento. En los pacientes con EPOC moderada-grave, el uso de corticoides inhalados puede reducir el número de exacerbaciones y mejorar su calidad de vida. Por otra parte, la oxigenoterapia continua domiciliaria aumenta la supervivencia de los pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria. Por último, hay procedimientos quirúrgicos que pueden proporcionar mejoría clínica en algunos pacientes con EPOC muy grave bien seleccionados, tales como la cirugía de reducción de volumen pulmonar o el trasplante pulmonar.

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso patológico que se caracteriza por la presencia de una obstrucción crónica, progresiva y no totalmente reversible al flujo aéreo, asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco. La exposición a otros tóxicos inhalados también puede producir EPOC. Así, por ejemplo, la exposición continuada a productos de la combustión de biomasa en ambientes ce-

rrados se ha asociado al desarrollo de esta enfermedad⁽¹⁻³⁾. Es posible que existan factores genéticos, aún desconocidos, que puedan explicar por qué sólo un 25% de los fumadores desarrolla una EPOC, aunque el único conocido es el déficit hereditario de alfa-1-antitripsina, un inhibidor de proteasa sérica cuya disminución provoca enfisema pulmonar y justifica únicamente el 1% de los casos. En la tabla 1 se describen otros mecanismos potenciales de susceptibilidad a la EPOC^(4,5).

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable, con algunos efectos sistémicos extrapulmonares que pueden contribuir a la gravedad de los pacientes⁽¹⁻³⁾. El término EPOC es preferible a los de bronquitis crónica o enfisema pulmonar, porque engloba a éstos y define mejor la enfermedad obstructiva que se observa en los fumadores. Debe diferenciarse de otras enfermedades que también cursan con una disminución del flujo aéreo pero que tienen una causa específica (Tabla 2)⁽¹⁾, como es el caso de la estenosis de la vía aérea superior, la fibrosis quística, las bronquiectasias o la bronquiolitis obliterante. También debe distinguirse del asma bronquial, enfermedad que cursa con una obstrucción reversible al flujo aéreo que puede corregirse por completo⁽⁶⁾.

El conocimiento de la EPOC ha evolucionado considerablemente en los últimos años. En la actualidad se considera que es una enfermedad multicomponente en la que coexisten algunos conceptos clásicos, como la bronquitis crónica y el enfisema y otros más novedosos, como la afectación sistémica o la hipertensión pulmonar, constituyendo todos ellos distintas manifestaciones de la enfermedad⁽³⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La EPOC es una de las enfermedades más prevalentes en la población general. Según datos del estudio IBERPOC⁽⁷⁾, su prevalencia en nuestro país es del 9,1% en los

TABLA 1. Mecanismos potenciales de susceptibilidad a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Ambientales	Genéticos
Tabaco:	Sexo
- Activo	Raza
- Pasivo	Bajo peso al nacimiento
Polución ambiental o doméstica	Hiperreactividad bronquial
Déficits nutricionales	Alteraciones genéticas
Infecciones respiratorias	- Déficit de alfa-1-antitripsina
	- Otras no identificadas

individuos con edades comprendidas entre 40 y 70 años, siendo aún mayor en aquellos con edades más avanzadas de la vida, con una relación varón/mujer de 4:1. En los últimos años se ha producido un aumento de consumo de cigarrillos en mujeres jóvenes, lo que puede influenciar en un futuro los datos de morbilidad de esta enfermedad⁽⁴⁾. Por otra parte, se trata de una enfermedad infradiagnosticada, ya que sólo el 22% de los pacientes identificados en el estudio IBERPOC habían sido diagnosticados previamente⁽⁷⁾.

La EPOC genera también una elevada morbilidad y mortalidad global, con una tendencia creciente debido al aumento del consumo de cigarrillos y a la mayor expectativa de vida de la población. En la actualidad es causante del 10-15% del total de visitas a atención primaria y del 30-35% de las consultas externas de neumología. Además, es responsable del 7-8% de los ingresos hospitalarios. Por otra parte, esta enfermedad representa la cuarta causa de mortalidad, con una tasa global de 33/100.000 habitantes, que se eleva a 176/100.000 habitantes en los sujetos mayores de 75 años. Todo esto se traduce en unos elevados costes económicos, tanto directos como indirectos, que convierten la EPOC en una carga muy importante para

TABLA 2. Diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- EPOC
 - Inicio en la mediana edad de la vida
 - Síntomas lentamente progresivos, disnea con el ejercicio. Historia de tabaquismo
 - La limitación del flujo aéreo es habitualmente irreversible
- Asma bronquial
 - Inicio a temprana edad (frecuentemente en la infancia)
 - Los síntomas varían de un día a otro. Puede haber síntomas nocturnos o a primera hora de la mañana. Se asocia con alergia, rinitis y/o eccema. Historia familiar de asma
 - La limitación del flujo aéreo es habitualmente reversible
- Insuficiencia cardiaca
 - Crepitantes finos en ambas bases a la auscultación pulmonar
 - La radiografía de tórax muestra cardiomegalia y edema pulmonar
 - Las pruebas de función pulmonar indican restricción sin limitación al flujo aéreo
- Bronquiectasias
 - Se caracterizan por la existencia de gran cantidad de esputo purulento. Comúnmente asociado con infecciones bacterianas
 - Estertores gruesos a la auscultación y acropaquías
 - La radiografía de tórax muestra dilataciones bronquiales y engrosamiento de la pared bronquial
- Tuberculosis
 - Puede iniciarse a cualquier edad
 - La radiografía de tórax muestra infiltrados pulmonares o lesiones nodulares o cavidades
 - Existe confirmación microbiológica
- Bronquiolitis obliterante
 - Se inicia en la edad juvenil. No existen antecedentes de tabaquismo. Puede haber una historia de artritis reumatoidea o exposición a humos
 - En la tomografía computarizada en espiración se observan áreas hipodensas
- Pambronquiolitis difusa
 - La mayoría de los pacientes son hombres y no fumadores. Casi todos tienen sinusitis crónica
 - La radiografía de tórax y la tomografía computarizada de alta resolución muestran opacidades difusas pequeñas centrolobulares e hiperinsuflación

el sistema sanitario (2,5% del presupuesto de Sanidad y 0,2% del Producto Interior Bruto)⁽³⁾.

PATOGENIA

La patogenia de la EPOC es compleja. La alteración de las vías aéreas se caracteriza, fundamentalmente, por una respuesta inflamatoria anormal frente al humo del tabaco. La inflamación bronquial está constituida principalmente por macrófagos,

neutrófilos y linfocitos T CD8+ (en mayor proporción que la de linfocitos T CD4+). Esta reacción inflamatoria es diferente a la que aparece en el asma bronquial, caracterizada por engrosamiento de la membrana basal, presencia de linfocitos T CD4+ y eosinófilos. Sin embargo, se desconoce qué diferencia la respuesta inflamatoria “normal” al humo del tabaco de la “patológica” (la asociada a la EPOC) y tampoco se sabe por qué no desaparece la res-

puesta inflamatoria en esta enfermedad al cesar el hábito de fumar. En este sentido, se ha sugerido la existencia de otros factores, posiblemente de susceptibilidad genética o inmunológica, que pueden contribuir a la patogenia de la EPOC^(2,5).

La patogenia de la afectación alveolar (enfisema) es relativamente desconocida en algunos aspectos. En general, se considera que el componente inflamatorio alveolar es relativamente escaso. Aunque tradicionalmente el enfisema pulmonar en la EPOC había sido atribuido al desequilibrio entre proteasas (producidas fundamentalmente por neutrófilos y macrófagos) y antiproteasas, más recientemente se ha observado que existen otros factores que pueden contribuir de forma significativa a la desaparición de unidades alveolares, elemento central del enfisema. Entre ellos se encuentran el estrés oxidativo y la apoptosis endotelial. Ambos fenómenos también se aprecian en la “desaparición” de masa muscular esquelética (caquexia), uno de los efectos sistémicos más característicos de la EPOC, especialmente en pacientes con enfisema pulmonar⁽⁵⁾.

La EPOC se caracteriza por presentar efectos sistémicos. Los más frecuentes son la inflamación sistémica, la pérdida de peso, la miopatía, la patología cardiovascular, la osteoporosis, el cáncer de pulmón, la diabetes y la depresión. La inflamación sistémica se caracteriza por un aumento en sangre de la cifra de leucocitos, citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva^(2,5).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En los pacientes con EPOC existen alteraciones en las distintas estructuras pulmonares: árbol traqueobronquial, parénquima pulmonar y vasos sanguíneos. La afectación bronquial se caracteriza por la existencia de hipertrofia glandular (que se relaciona con la hipersecreción mucosa), engrosamiento de la capa muscular, infiltrado inflamatorio submucoso (sobre todo,

linfocitos T) y atrofia cartilaginosa (en las grandes vías aéreas). Estas alteraciones producen engrosamiento de la pared y reducción de la luz de las vías aéreas. Además, puede aparecer metaplasia escamosa en el epitelio ciliado bronquial^(5,8).

La afectación parenquimatosa, en los individuos que desarrollan enfisema, se caracteriza por un agrandamiento anormal de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, que se acompaña de destrucción de la pared alveolar, sin que exista fibrosis manifiesta de los tabiques alveolares. Existen dos tipos de enfisema en relación con la ubicación y extensión de la destrucción de acino pulmonar: el centroacinar o centrolobulillar, prácticamente exclusivo de los fumadores, y el panacinar, típico de los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina. No obstante, recientemente se ha comprobado que los fumadores pueden desarrollar formas bastante puras de enfisema panacinar, con una frecuencia similar a la del enfisema centroacinar^(5,8).

También la circulación pulmonar se afecta en la EPOC. En las etapas tempranas de la enfermedad puede ya constatarse la presencia de engrosamiento de la capa íntima e hipertrofia muscular en las arterias de la capa muscular. A medida que la enfermedad avanza, estas alteraciones se hacen más evidentes, sobre todo cuando existe hipoxemia e hipertensión pulmonar^(5,8).

El diafragma y la musculatura esquelética también presentan alteraciones estructurales características en los pacientes con EPOC. Entre ellas destacan el cambio en la expresión fenotípica de los diversos tipos de fibras musculares y la presencia de apoptosis⁽⁸⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con EPOC pueden estar asintomáticos durante mucho tiempo. Incluso pueden no tener síntomas hasta estadios avanzados de la enfermedad. Cuan-

do aparecen, los más frecuentes son la disnea, la tos y la expectoración. Por ello debería considerarse el diagnóstico de EPOC en cualquier paciente con alguno de estos síntomas y/o una historia de exposición a los factores de riesgo de la enfermedad, principalmente el humo del tabaco. La intensidad de la exposición al tabaco puede cuantificarse mediante el índice de paquetes-año, que se calcula con la siguiente fórmula: $[\text{n}^\circ \text{ de cigarrillos diarios}/20] \times \text{años de fumador}$. En los casos de EPOC por inhalación de humo de combustión de biomasa en ambientes cerrados debe recogerse un tiempo de exposición de al menos 10 horas al día⁽¹⁻³⁾.

La disnea constituye el síntoma principal, aunque puede ser percibida de forma desigual por pacientes con el mismo grado de obstrucción. En su origen intervienen múltiples factores, como el aumento del trabajo respiratorio, la hipoxemia, la hiper-capnia, la desnutrición o la hipertensión pulmonar, entre otros. Suele aparecer en las fases más avanzadas de la enfermedad y se desarrolla de forma progresiva hasta limitar las actividades de la vida diaria⁽¹⁻³⁾. Existen varios instrumentos para cuantificar el grado de disnea. Por su fácil registro se recomienda la escala del *Medical Research Council* (MRC)⁽⁹⁾ (Tabla 3).

La tos puede ser inicialmente intermitente, aunque posteriormente aparece a diario. Generalmente es productiva y tiene un predominio matutino. En ocasiones domina el cuadro clínico a pesar de que se ha demostrado que no guarda relación con el grado de obstrucción al flujo aéreo. No obstante, tanto la tos como la expectoración pueden no estar presentes, por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico de EPOC⁽¹⁻³⁾.

Las características de la expectoración pueden tener utilidad clínica. Inicialmente se produce sobre todo por la mañana, pero puede progresar hasta aparecer durante todo el día. El volumen diario rara-

TABLA 3. Escala de disnea modificada del *British Medical Research Council*.

Grado	Dificultad respiratoria
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa en llano o al subir una pendiente poco pronunciada
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, o tener que parar para descansar al andar en llano al propio paso
3	Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano
4	La disnea le impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

mente excede de 60 ml. Generalmente es mucoide pero puede llegar a ser purulento durante las exacerbaciones. Un volumen excesivo sugiere la presencia de bronquiectasias. Por otra parte, la presencia de expectoración hemoptoica obliga a descartar otros diagnósticos, principalmente un carcinoma broncopulmonar⁽¹⁻³⁾.

Las sibilancias y la opresión torácica son síntomas relativamente inespecíficos que pueden tener un curso variable a lo largo de los días o incluso en el mismo día⁽³⁾. También debe recogerse la presencia o ausencia de síntomas derivados de las complicaciones, de los episodios de exacerbación y de las comorbilidades asociadas, como la cardiovascular, la diabetes mellitus, los trastornos de ansiedad-depresión y la osteoporosis, debido a su impacto en la historia natural de la enfermedad⁽²⁾.

La exploración física suele ser anodina en los estadios iniciales⁽¹⁻³⁾. Los signos de limitación al flujo aéreo no suelen ser patentes hasta estadios más avanzados de la

enfermedad. En la inspección torácica pueden apreciarse los siguientes signos: deformidad torácica por la hipersinsuflación pulmonar, respiración con labios fruncidos, uso de la musculatura accesoria y movimiento paradójico de la pared torácica y abdominal. En la auscultación pulmonar pueden detectarse roncus y sibilancias espiratorias junto con hipoventilación global. En la auscultación cardiaca los ruidos suelen estar disminuidos. Si existe cor pulmonale puede observarse ingurgitación yugular, hepatomegalia y edemas en los miembros inferiores. La cianosis central indica la existencia de hipoxemia muy intensa. Con frecuencia, los pacientes desarrollan pérdida de masa muscular y debilidad muscular periférica. La desnutrición importante, con un índice de masa muscular inferior a 21, puede ocurrir en un 10-15% de los pacientes, y es un factor indicativo de mal pronóstico⁽¹⁰⁾.

DIAGNÓSTICO

La exploración de la función pulmonar en la EPOC permite establecer el diagnóstico de la enfermedad, cuantificar la gravedad, estimar el pronóstico, monitorizar la evolución de la función pulmonar y la respuesta al tratamiento y valorar la gravedad de las exacerbaciones⁽²⁾. Aparte del estudio funcional existen otras pruebas útiles adicionales y opcionales en el diagnóstico, tal y como se refleja en la tabla 4.

Exploración funcional en los pacientes con EPOC

Espirometría forzada

La espirometría forzada es imprescindible para establecer el diagnóstico de la EPOC y valorar la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. Esta prueba debería realizarse a todo paciente fumador mayor de 40 años, con o sin síntomas respiratorios⁽²⁾. Se considera que existe una obstrucción al flujo aéreo cuando la relación FEV₁/FVC tras broncodilatación es inferior a 0,7. En

TABLA 4. Exploraciones complementarias útiles en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

1. Pruebas diagnósticas iniciales

- Espirometría forzada
- Prueba broncodilatadora
- Radiografía de tórax

2. Pruebas diagnósticas adicionales

- Gasometría arterial
- Pulsioximetría
- Análisis de sangre y orina
- Electrocardiograma
- Determinación de a-1-antitripsina sérica

3. Pruebas diagnósticas opcionales

- Test de difusión de monóxido de carbono
- Pletismografía
- Determinación de la distensibilidad pulmonar
- Test de la marcha de 6 minutos
- Ergometría respiratoria
- Pulsioximetría nocturna
- Polisomnografía
- Tomografía computarizada torácica
- Ecocardiograma
- Hemodinámica pulmonar

presencia de esta alteración, el valor del FEV₁ expresado como porcentaje del valor de referencia es el mejor indicador de la gravedad de la enfermedad y se utiliza para clasificarla⁽¹⁻³⁾ (Tabla 5). Hay que tener en cuenta que en las fases iniciales de la enfermedad puede existir una reducción leve del flujo aéreo con un FEV₁ dentro de los valores de referencia, reflejándose la obstrucción en la disminución de la relación FEV₁/FVC. Por el contrario, en las fases avanzadas puede disminuir la FVC por atrapamiento aéreo, por lo que esta relación no es un buen índice de gravedad ni resulta útil para el seguimiento del paciente⁽³⁾.

La relación FEV₁/FVC disminuye con la edad, lo que puede condicionar la realización de falsos diagnósticos de EPOC en

TABLA 5. Clasificación de la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (FEV₁/FVC postbroncodilatación < 0,7*).

Gravedad	FEV ₁ postbroncodilatador (%)
Leve (Estadio I)	≥ 80
Moderada (Estadio II)	> 50% y < 80%
Grave (Estadio III)	> 30% y < 50%
Muy grave (Estadio IV)	< 30% o < 50% con insuficiencia respiratoria crónica**

** Por debajo del límite inferior de la normalidad en sujetos mayores de 60 años. ** Insuficiencia respiratoria crónica: PaO₂ < 60 mmHg con o sin hipercapnia (PaCO₂ ≥ 50 mm Hg) a nivel del mar, respirando aire ambiente.*

ancianos. Para evitar el sobrediagnóstico de esta enfermedad, se puede utilizar el límite inferior de la normalidad en individuos mayores de 60 años aunque, en todo caso, los valores espirométricos deben ser valorados en el contexto clínico correspondiente^(11,12).

El diagnóstico de la EPOC debe realizarse en la fase estable de la enfermedad. En los pacientes ya diagnosticados se recomienda repetir anualmente la espirometría forzada⁽²⁾.

Prueba broncodilatadora

Se usa para valorar la reversibilidad de la obstrucción a través de la repetición de la espirometría tras la administración de broncodilatadores (400 mg de salbutamol o 1.000 mg de terbutalina). Su realización es imprescindible en la valoración inicial del paciente para descartar asma bronquial. Se considera positiva cuando se produce un incremento del FEV₁ superior a 200 ml y mayor del 12% con respecto al valor teórico del paciente. El grado de hiperres-

puesta bronquial en la EPOC puede considerarse como un factor predictor de la supervivencia en estos enfermos⁽¹⁻³⁾.

Volúmenes pulmonares

La determinación de los volúmenes pulmonares estáticos permite valorar el grado de insuflación pulmonar y atrapamiento aéreo. Se recomienda su medición en los pacientes con EPOC grave o muy grave, en la valoración preoperatoria de candidatos a cirugía pulmonar y en los casos de EPOC leve o moderada con sospecha de atrapamiento aéreo. La medición de la capacidad inspiratoria es útil en la evaluación del atrapamiento aéreo y de la respuesta al tratamiento. La relación entre este parámetro y la capacidad pulmonar total (la denominada fracción inspiratoria) ha demostrado tener valor pronóstico^(2,10).

Test de difusión

La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) está disminuida en los casos de EPOC con predominio de enfisema, permitiendo este descenso descartar la presencia de asma bronquial. Por lo tanto, se recomienda su medición en los pacientes en los que se sospeche esta alteración, así como en los pacientes con EPOC grave o muy grave y en la valoración preoperatoria de candidatos a cirugía pulmonar⁽²⁾.

Pruebas de ejercicio

Las pruebas de ejercicio pueden realizarse con bicicleta ergométrica o tapiz rodante, o mediante pruebas simples de paseo (prueba de la marcha de 6 minutos, prueba de lanzadera). Proporcionan información integrada sobre el impacto funcional de la enfermedad, tienen valor pronóstico y se relacionan con la capacidad física de los pacientes⁽²⁾. Están indicadas en el estudio de pacientes con disnea desproporcionada al grado de obstrucción espirométrica, para valorar la eficacia de nue-

vos tratamientos, en la indicación de la oxigenoterapia portátil, en los programas de rehabilitación respiratoria, en la evaluación del riesgo quirúrgico en la resección pulmonar, en la valoración de la capacidad laboral y en cualquier paciente con una EPOC muy sintomática a pesar de un tratamiento óptimo, o actividad física disminuida⁽³⁾.

La prueba de la marcha de 6 minutos es, por su sencillez, estandarización, reproducibilidad y bajo riesgo cardiovascular, la prueba de elección. Representa un esfuerzo submáximo y presenta una buena correlación con otras pruebas de esfuerzo máximo, como la cicloergometría⁽¹⁰⁾.

Otras técnicas

La valoración de la función muscular respiratoria y periférica está indicada si se sospecha disfunción muscular respiratoria, parálisis diafragmática, o si la disnea es desproporcionadamente elevada con relación al valor del FEV₁.

El estudio de la distensibilidad pulmonar no se aconseja en la valoración sistemática de los pacientes con EPOC. Otras mediciones, como el flujo mesoespiratorio o el flujo pico, carecen de relevancia en la valoración funcional de la EPOC^(2,3).

Otras pruebas complementarias

Gasometría arterial

Esta prueba permite estadificar la gravedad de la enfermedad y establecer la indicación y control de la oxigenoterapia domiciliaria. Debe realizarse en pacientes con un FEV₁ < 50% del valor de referencia, en sujetos con síntomas o signos sugestivos de insuficiencia respiratoria o cardíaca derecha y en aquellos que presentan una saturación de oxígeno (SaO₂) por pulsioximetría inferior al 92%. Hay que tener en cuenta que la presencia de insuficiencia respiratoria confiere una mayor gravedad a la EPOC y tiene una gran relación con el pronóstico de la enfermedad^(2,3).

Analítica sanguínea

El hemograma es útil para detectar anemia o poliglobulia. Se recomienda su realización en el diagnóstico de la enfermedad. Durante las reagudizaciones infecciosas puede detectarse leucocitosis y elevación de otros reactantes de fase aguda^(3,10).

En la bioquímica sanguínea puede aparecer hipopotasemia en caso de uso de diuréticos, alteración que puede estar potenciada por el empleo de agonistas β₂-adrenérgicos. Actualmente se recomienda que a todos los pacientes con EPOC se les realice, al menos una vez en la vida, una determinación de la concentración de alfa-1 antitripsina, sobre todo en aquellos que desarrollan la enfermedad a una edad temprana y en los que existe una fuerte historia familiar. En los casos en los que se obtiene un descenso de su nivel deberá investigarse el fenotipo^(2,3).

Cultivos de esputo

La realización de cultivos de esputo es útil en los pacientes que presentan esputo purulento persistente en fase estable, con el fin de caracterizar la flora bacteriana colonizante, y en aquellos que tienen frecuentes agudizaciones^(2,3).

Radiología

La radiografía de tórax, aunque no es diagnóstica en la EPOC, tiene un gran valor para excluir diagnósticos alternativos, por lo que es imprescindible realizarla en la valoración inicial de los pacientes con esta enfermedad³. Puede ser normal o mostrar signos de hiperinsuflación pulmonar, atenuación vascular o radiotransparencia, que sugieren la presencia de enfisema. También se pueden detectar en ella bullas, áreas radiolucidas o signos de hipertensión arterial pulmonar. Durante el seguimiento, debería realizarse una radiografía de tórax si aparecen nuevos síntomas, dada la elevada incidencia de carcinoma pulmonar en estos pacientes⁽²⁾.

La tomografía computarizada (TC) torácica tiene más sensibilidad que la radiología convencional de tórax para la detección de enfisema y permite evaluar la presencia de bullas y su tamaño. Sin embargo, no se recomienda su uso sistemático en los pacientes con EPOC, excepto si se sospechan bronquiectasias o neoplasia broncopulmonar, en la valoración del enfisema y en la evaluación de los pacientes subsidiarios de tratamientos quirúrgicos como la resección de bullas, la cirugía de reducción del volumen pulmonar o el trasplante pulmonar^(2,3).

Electrocardiograma

Esta prueba es poco sensible para valorar la presencia o severidad de la hipertensión pulmonar. Sin embargo, es útil para detectar la existencia de comorbilidad cardíaca, como arritmias e isquemia^(2,3).

Ecocardiograma

El ecocardiograma es un método no invasivo que está indicado si se sospecha hipertensión pulmonar significativa y en el estudio de la comorbilidad cardíaca^(2,3). Sin embargo, su realización puede ser dificultosa si existe hiperinsuflación pulmonar⁽¹⁰⁾.

Estudio hemodinámico pulmonar

Está indicado si existe hipertensión pulmonar desproporcionada a la gravedad de la enfermedad (presión sistólica en la arteria pulmonar, estimada por ecocardiograma, superior a 50 mmHg) que se considere subsidiaria de tratamiento específico⁽²⁾.

Estudios de sueño

Los estudios de sueño (poligrafía respiratoria, polisomnografía) están indicados en los pacientes con EPOC si se sospecha la coexistencia de un síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y si se evidencia poliglobulia y/o signos de insuficiencia cardíaca derecha no justificadas por el gra-

do de afectación de la función pulmonar^(2,3,10).

Índices multicomponente

Recientemente se ha descrito el índice BODE, una clasificación multidimensional que proporciona mejor información pronóstica que el FEV₁ solo y puede ser usado para valorar la respuesta terapéutica^(13,14). Incluye la valoración de 4 variables: índice de masa corporal (B), obstrucción bronquial medida por el FEV₁ como porcentaje del valor de referencia (O), disnea medida con la escala del MRC (D), distancia caminada en la prueba de la marcha de 6 minutos (E). A través de las puntuaciones, que oscilan entre 0 y 10, se establece un valor que es útil para evaluar la probabilidad de supervivencia de estos enfermos. A pesar de ello, por el momento no se ha incorporado en el algoritmo de toma de decisiones en el tratamiento de la EPOC, por lo que su uso está reservado por el momento a la valoración de los candidatos a trasplante y para fines de investigación⁽³⁾.

Cuestionarios de calidad de vida

La cuantificación del impacto de la enfermedad en la calidad de vida relacionada con la salud puede efectuarse mediante cuestionarios específicos. Existen dos disponibles en versión castellana^(15,16). Aunque estos cuestionarios son útiles en trabajos de investigación, su aplicabilidad en la práctica clínica es limitada^(2,3). A pesar de ello, se ha demostrado que los pacientes con EPOC estable tienen una reducción de su calidad de vida, incluso en estadios iniciales de la enfermedad⁽¹⁷⁾.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE ESTABLE

Medidas generales

Tratamiento del tabaquismo

Es la principal medida para evitar el desarrollo y progresión de la EPOC en todos los estadios evolutivos⁽¹⁸⁾, y es una inter-

vención coste eficaz, por encima de la del tratamiento de otras enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial y/o la hipercolesterolemia.

En pacientes sensibilizados y motivados para dejar de fumar, pero con un grado moderado o alto de dependencia nicotínica, es preciso tratar la dependencia tabáquica como enfermedad crónica. En estos casos es aconsejable asociar: consejo médico, intervenciones psico-sociales y tratamiento farmacológico⁽²⁾.

Vacunaciones

La administración anual de la vacuna antigripal reduce la mortalidad y el número de hospitalizaciones durante los períodos epidémicos, por lo que se recomienda en todos los pacientes con EPOC². La vacuna antineumocócica puede utilizarse en pacientes con EPOC de 65 o más años, especialmente con obstrucción grave, ya que reduce la posibilidad de bacteriemia y previene la aparición de neumonías.

Otras medidas generales

La realización de ejercicio físico regular es recomendable en todos los estadios de la enfermedad (ver apartado de rehabilitación respiratoria).

Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores

Los broncodilatadores de acción corta (bromuro ipratropio y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta: salbutamol y terbutalina) son fármacos eficaces en el control rápido de los síntomas. Se recomienda su empleo a demanda cuando de forma circunstancial exista deterioro sintomático⁽²⁾ (Fig. 1).

En todos aquellos pacientes que precisen broncodilatadores de acción corta de forma regular, deben utilizarse broncodilatadores de acción prolongada^(19,20) (salmeterol, formoterol y bromuro de tiotropio) porque han demostrado: disminución

de la disnea, mejoría de la calidad de vida, disminución de las exacerbaciones, disminución de las hospitalizaciones, incremento de la capacidad de esfuerzo y disminución de la hiperinsuflación asociada al esfuerzo. La asociación de agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada con tiotropio consigue mayor efecto broncodilatador que el empleo individual de cada uno de estos fármacos⁽²¹⁾.

En un estudio recientemente publicado⁽²²⁾ (UPLIFT), el tiotropio demostró que las mejorías en la función pulmonar, calidad de vida y exacerbaciones se mantienen durante cuatro años, aunque no demostró modificación de la pendiente de caída del FEV₁ (objetivo principal del estudio).

El tratamiento con metilxantinas debe incorporarse al tratamiento del paciente con EPOC sintomático como fármacos de segunda línea, siempre que con su introducción sea posible apreciar una mejoría clínica significativa sin efectos secundarios destacables. En el momento actual se defiende la utilización de dosis inferiores a las tradicionales, en función de su mecanismo de acción a través de la histona de acetilasa.

Glucocorticoides inhalados

En la EPOC moderada y grave reducen el número de exacerbaciones, producen un leve incremento en el FEV₁ y mejoran la calidad de vida⁽²³⁾. La respuesta a los glucocorticoides inhalados no es predecible por la respuesta a glucocorticoides sistémicos o por el resultado de la prueba broncodilatadora. El uso crónico de glucocorticoides por vía sistémica no está indicado.

Combinación de glucocorticoides y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada

En pacientes con EPOC moderada y grave, producen una mejoría adicional de la función pulmonar y los síntomas y una

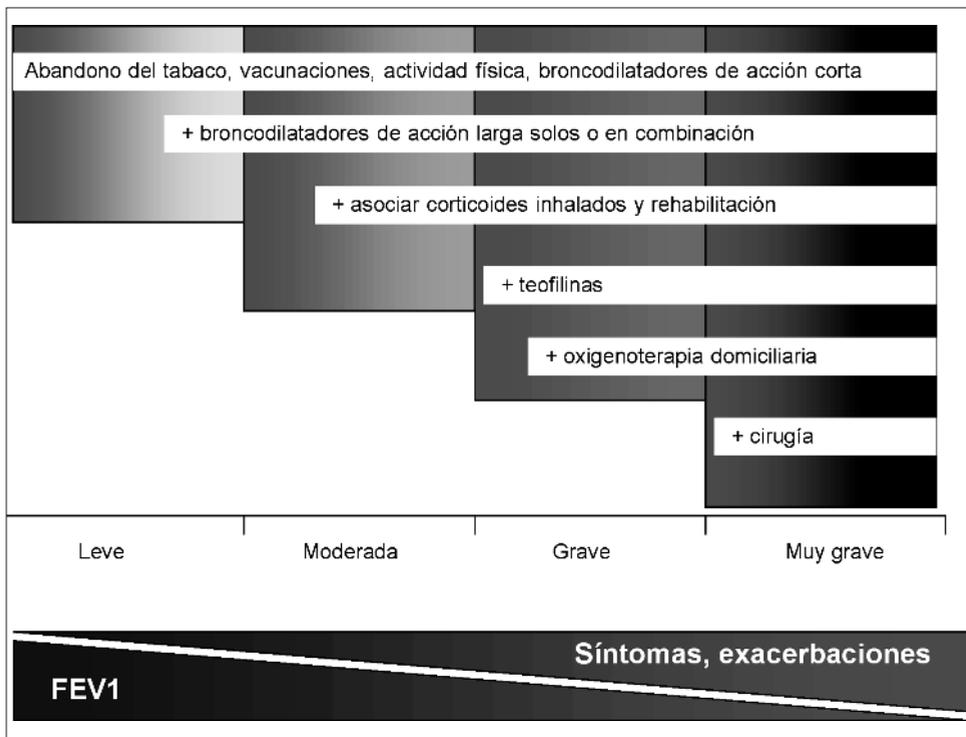


FIGURA 1. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

reducción mayor de las exacerbaciones. Recientemente se ha publicado el estudio TORCH⁽²⁴⁾, realizado en pacientes con FEV₁ menor de 60% y con un seguimiento durante 3 años, y ha confirmado un impacto positivo de la combinación salmeterol-fluticasona sobre el deterioro de la calidad de vida y sobre las exacerbaciones. También se observó un efecto sobre la función pulmonar, con menor descenso del FEV₁, aunque la mejoría en la supervivencia (objetivo principal del estudio) no alcanzó el nivel de significación estadística establecido.

Similares resultados se han observado con la combinación budesónida/formoterol en cuanto a exacerbaciones y función pulmonar, destacando además el control de síntomas ya en la primera semana de tratamiento, y una mejoría clínicamente re-

levante (disminución de más de 4 puntos en el *Saint George Respiratory Questionnaire*) de la calidad de vida^(25,26).

Estas combinaciones están indicadas en los pacientes con EPOC grave, en los que presentan más de una exacerbación anual y cuando su retirada produce deterioro clínico.

Una opción es la combinación de varios tratamientos, siendo la opción más utilizada la combinación de glucocorticoides y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada y tiotropio. Recientemente, en un estudio, la adición de salmeterol-fluticasona a tiotropio no modificó la tasa de exacerbaciones, pero permite mejorar la función pulmonar, la calidad de vida y la necesidad de hospitalizaciones en pacientes con EPOC moderada-grave⁽²⁷⁾.

Otros tratamientos farmacológicos

No existen evidencias que permitan recomendar el uso de estimulantes respiratorios, antibióticos profilácticos, antileucotrienos ni nedocromil sódico. La administración de n-acetilcisteína puede reducir el número de exacerbaciones en pacientes no tratados con glucocorticoides inhalados⁽²⁸⁾.

El empleo de alfa-1-antitripsina purificada está indicado en pacientes con fenotipo homocigoto PiZZ que cursan con enfisema pulmonar y niveles séricos bajos de esta enzima.

Tratamiento no farmacológico

Oxigenoterapia domiciliaria

El tratamiento con oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) aumenta la supervivencia de los pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria y, según algunos trabajos, tiene un impacto positivo en la calidad de vida y en la reducción de las hospitalizaciones. Debe indicarse ante una $\text{PaO}_2 < 55$ mm Hg, o entre 55-60 mm Hg cuando se acompaña de poliglobulia (hematocrito $> 55\%$), hipertensión pulmonar y/o signos de insuficiencia cardíaca derecha. El objetivo es mantener una $\text{PaO}_2 > 60$ mm Hg o una $\text{SaO}_2 > 90\%$.

El efecto de la oxigenoterapia depende de la duración de su administración. Con 18 horas/día los efectos son superiores a los producidos con 15 ó 12 horas/día. No se recomienda menos de 12 horas al día y el ideal es la utilización continua, para lo que se debe estimular la utilización de fuentes portátiles.

En ausencia de criterios de OCD, la oxigenoterapia durante el ejercicio⁽²⁾ está indicada en pacientes con limitación física por disnea y desaturación con el esfuerzo, siempre que se objetive mejoría de la tolerancia y capacidad de esfuerzo con su uso. Durante el sueño⁽²⁾ estará indicada si además de desaturaciones prolongadas (más del 30% del tiempo de sueño con

una SaO_2 inferior al 90%) existe poliglobulia o signos de insuficiencia cardíaca derecha.

Rehabilitación respiratoria

La rehabilitación respiratoria mejora la disnea, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud, y disminuye la utilización de los servicios sanitarios y los ingresos hospitalarios, es coste-efectiva y mejora el índice BODE. Los programas más eficaces son los que incluyen ejercicio y entrenamiento de las extremidades. Se debe recomendar la rehabilitación a todo paciente con EPOC que tras tratamiento óptimo siga estando limitado por disnea para realizar sus actividades cotidianas.

Simplemente la actividad física y el ejercicio físico habitual son beneficiosos para los pacientes con EPOC y han demostrado reducción de la mortalidad y de la necesidad de hospitalización⁽²⁹⁾.

Ventilación domiciliaria

Aunque no existen indicaciones definitivas sobre el empleo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en la EPOC estable, los datos disponibles orientan a su utilidad en un subgrupo muy concreto de pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica⁽³⁰⁾ (Tabla 6). Cuando se considere, debería aplicarse con un nivel de soporte suficiente que garantice la corrección de la hipoventilación nocturna y utilizarse durante el máximo número de horas del sueño.

Tratamiento quirúrgico

Cirugía reductora de volumen

Debe considerarse especialmente en pacientes seleccionados con enfisema heterogéneo de predominio en lóbulos superiores, baja tolerancia al esfuerzo y FEV_1 y $\text{DLCO} > 20\%$. En estos pacientes permite: mejorar la función pulmonar, aumentar la tolerancia al esfuerzo y mejorar la calidad

TABLA 6. Predictores de eficacia de la ventilación mecánica domiciliar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable.

- Hipercapnia muy importante (mejor si es superior a 55 mmHg)
- Episodios frecuentes de fallo ventilatorio crónico agudizado con acidosis respiratoria
- Desaturaciones nocturnas con un flujo de oxígeno con el que corrige en vigilia
- Hipercapnia desproporcionada a la gravedad de la EPOC medida por el FEV1
- Obesidad u otra alteración restrictiva de pared acompañante

de vida, e incluso incrementar la supervivencia⁽³¹⁾.

Trasplante pulmonar

Produce mejoría significativa en la función pulmonar, el intercambio de gases, la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida, especialmente el bipulmonar. Existe controversia sobre si el trasplante pulmonar proporciona un aumento significativo de la supervivencia en la EPOC.

TRATAMIENTO DE LA EXACERBACIÓN DE LA EPOC

Definición de exacerbación

La exacerbación se define como un cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos tres síntomas y que precisa un cambio terapéutico.

Repercusión de las exacerbaciones

Las exacerbaciones pueden ser tratadas ambulatoriamente, pero en alrededor del 4% requieren una hospitalización. Las hospitalizaciones se asocian a un incremento de la mortalidad y de los costes y un deterioro en la calidad de vida. La necesidad de reingresos es frecuente, y puede llegar has-

ta el 60% en el primer año. La mortalidad de una exacerbación de la EPOC que precisa ingreso hospitalario oscila entre el 11-14%, y llega al 30% si requiere ventilación mecánica. Además, las exacerbaciones tienen un significado pronóstico en la EPOC, que varía en función del número de exacerbaciones y la gravedad de las mismas.

Tratamiento de las exacerbaciones

La exacerbación de la EPOC leve-moderada puede tratarse de manera ambulatoria como primera opción. Durante la exacerbación, además del tratamiento habitual, se optimizará el tratamiento broncodilatador, utilizando broncodilatadores de acción corta a dosis y frecuencias superiores a las habituales. Los antibióticos, que han demostrado reducción de la mortalidad⁽³²⁾, se utilizarán en presencia de al menos dos de los criterios de Anthonisen, especialmente la purulencia del esputo, siempre teniendo en cuenta los patrones locales de resistencia bacteriana. Se aconseja la administración de corticoides orales (40 mg/día de prednisona durante 7-10 días) en las exacerbaciones de la EPOC grave y en los casos de EPOC leve o moderada con una evolución inicial no favorable.

La exacerbación que requiere hospitalización tiene una mortalidad elevada y se recomienda ampliar las indicaciones de antibióticos y de corticoides orales. El espectro de los gérmenes a cubrir es más amplio y pueden utilizarse por vía endovenosa. Los corticoides orales pueden utilizarse en dosis mayores y también por vía endovenosa, aunque no se ha demostrado que esta última práctica sea más beneficiosa que la utilización oral en dosis menores.

En presencia de insuficiencia respiratoria debe tratarse con oxigenoterapia y cuando, a pesar del tratamiento farmacológico y la oxigenoterapia el paciente presenta acidosis respiratoria, debe asociarse ventilación mecánica no invasiva⁽³¹⁾, que en estas situaciones ha demostrado disminu-

ción de la mortalidad (riesgo relativo –RR– 0,41; IC 95%: 0,26-0,64), reducción de la necesidad de intubación (RR, 0,42; IC 95%: 0,31-0,59) y disminución de la estancia media. Otros beneficios observados son: mejoría más rápida del pH, PaCO₂, PaO₂, disnea y frecuencia respiratoria, disminución de las complicaciones y de la estancia media en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y reducción considerable de los costes. Aunque la mayor parte de los casos pueden manejarse con ventilación mecánica no invasiva, en determinadas circunstancias puede ser necesaria la ventilación invasiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated 2007. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol 2008; 44: 271-81.
- Álvarez Gutiérrez FJ, Arenas Gordillo M, Barchilón Cohen V, Casas Maldonado F, Fernández Guerra J, Fernández Ruiz JS, et al. Documento de consenso sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Andalucía. Disponible en: <http://www.cica.es/~samfycgr/PDFs/Documento%20consenso%20EPOC.pdf>.
- Fernández Guerra J, García Jiménez JM, Marín Sánchez F. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tratamiento de la fase estable. En: Soto Campos JG, editor. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. Madrid: Ergon, SA, 2005. 279-89.
- Agustí García-Navarro A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Concepto. Epidemiología. Etiopatogenia. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchis Aldás J, editores. Medicina respiratoria. Segunda edición. Madrid: Aula Medica, SL, 2005. 733-40.
- De Miguel Díez J. A favor del término EPOC. Arch Bronconeumol 2004; 40: 480-2.
- Sobradillo Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic Variations in Prevalence and Underdiagnosis of COPD. Results of the IBER-POC Multicentre Epidemiological Study. Chest 2000; 118: 981-9.
- Barberà Mir JA, Cosío MG. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Farreras Valentí P, Rozman C, editores. Medicina Interna. Decimoquinta edición. Madrid: Faresa, SA, 2006. 740-51.
- Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. Chest 1993; 104: 254-8.
- Casanova Macario C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Manifestaciones clínicas. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchis Aldás J, editores. Medicina respiratoria. Segunda edición. Madrid: Aula Médica, SL, 2005. 741-53.
- García Río F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 ys. Eur Respir J 2004; 24: 397-405.
- Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J 2002; 20: 1117-22.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-12.
- Celli BR. Change in BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from lung volume reduction surgery. Chest 2006; 129: 835.
- Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the spanish example. Eur Respir J 1996; 9: 1160-6.
- Güell R, Casan P, Sangenis M, Morante F, Belda J, Guyat GH. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). Eur Respir J 1998; 11: 55-60.
- Carrasco Garrido P, de Miguel Díez J, Rejas Gutiérrez J, Centeno AM, Gobartt Vázquez E, Gil de Miguel A, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study. Health Qual Life Outcomes. 2006; 23; 4: 31.

18. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497-505.
19. Stockley RA, Chopra N, Rice L, on behalf of the SMS40026 Investigator Group Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax* 2006; 61: 122-8.
20. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006; 61: 854-62.
21. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214-22.
22. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
23. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
24. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
25. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 22(6): 912-9.
26. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21: 74-81.
27. Aaron SA, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 545-55.
28. Decramer M, Rutten-Van Mólken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, Van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552-60.
29. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61: 772-8.
30. Echave-Sustaeta JM, García Luján R, Pérez Pérez V. Controversias en ventilación mecánica domiciliaria: el paciente con EPOC estable. En: de Lucas Ramos P, Jareño Esteban JJ, editores. *Monografías NEUMOMADRID 2007. Ventilación mecánica no invasiva*. Madrid: Ergon SA, 2007. p.129-38.
31. Fishman A, Martínez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059-73.
32. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD. A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2008; 133: 756-66.

Capítulo 8

Asma

C. Cisneros Serrano, A. López Viña,
M.T. Ramírez Prieto, C. Almonacid Sánchez

*Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa.
Madrid*

RESUMEN

El asma es una de las enfermedades crónicas más prevalentes, considerada en la actualidad como un problema de salud a nivel mundial.

Es por ello que supone un impacto en nuestra sociedad, por el gasto sanitario que genera, por la pérdida de productividad que conlleva y por el efecto que produce en el estilo de vida del enfermo, cuando no se controla adecuadamente. Hoy día sabemos que lograr el control del asma supone un elevado coste sanitario, pero el no controlar adecuadamente la enfermedad genera un gasto aún mayor.

A pesar de no tener respuesta a muchas de las preguntas que aún se plantean sobre su etiopatogenia, disponemos en la actualidad de unos tratamientos lo suficientemente eficaces y seguros como para controlar la enfermedad en una gran mayoría de los casos. No obstante, en los últimos años, algunos estudios han puesto de manifiesto la falta de control del asma, debido probablemente a un manejo inadecuado de la misma. Es por ello que recientemente se esté haciendo especial hincapié en la importancia de realizar un tratamiento adecuado para alcanzar y mantener

el control de la enfermedad. Esto significa que el paciente experimente los menores síntomas posibles, que limiten sus actividades lo menos posible, en ausencia de exacerbaciones de la enfermedad y con la mejor función pulmonar que se pueda conseguir, siempre con el menor daño posible.

No obstante, y a pesar de los avances experimentados en los últimos años, seguimos teniendo un gran reto: el asma de control difícil.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad originada por la existencia de una inflamación crónica de las vías aéreas, que se asocia a la presencia de hiperrespuesta bronquial, y que cursa de forma característica con episodios de obstrucción bronquial reversible, con o sin tratamiento.

Estos episodios se desencadenan en un sujeto susceptible o previamente sensibilizado, tras la exposición a diferentes estímulos (infecciones, irritantes externos, alérgenos...), dando lugar a una reducción en el diámetro de las vías aéreas, con la consiguiente obstrucción al flujo aéreo. Clínicamente, suele manifestarse por episodios paroxísticos, más o menos intensos y de ma-

yor o menor duración, de disnea, sensación de opresión torácica, auto-audición de sibilancias y/o accesos de tos^(1,2).

DEFINICIÓN

La *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma* (GINA)⁽³⁾ recoge una definición de asma basada en las consecuencias funcionales de la inflamación, que es la misma que aparece en la Guía Española para el manejo del Asma (GEMA)⁽⁴⁾: “El asma es una inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores. Este proceso se asocia a la presencia de hiperrespuesta bronquial que produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento”.

EPIDEMIOLOGÍA

El asma afecta a unos 300 millones de personas en todo el mundo⁽³⁾. La prevalencia global del asma se estima entre un 1 y un 18%, con grandes variaciones según países y áreas geográficas. En España, según datos del Estudio Europeo de Salud Respiratoria (*Community Respiratory Health Survey-ECRHS*)⁽⁵⁾, la prevalencia se sitúa en torno al 4,5%. En la Comunidad de Madrid, según resultados de la Encuesta de Prevalencia de Asma de 1993⁽⁶⁾, se estimó una cifra de prevalencia de asma de un 3% (equivalente a 100.000 asmáticos).

ETIOPATOGENIA

El asma es una enfermedad multifactorial, que se desarrolla en un individuo previamente susceptible sobre el que interactúan una serie de factores (ambientales, del sujeto y desencadenantes) (Tablas 1 y 2).

En la patogenia del asma existen tres pilares básicos: la disfunción del músculo

TABLA 1. Factores de riesgo de asma. Tomado de GINA.

Factores propios del sujeto
<ul style="list-style-type: none"> • Predisposición genética • Atopia • Hiperreactividad bronquial • Sexo • Raza/etnia
Factores ambientales
<ul style="list-style-type: none"> • Factores que determinan la susceptibilidad a desarrollar asma en sujetos predispuestos <ul style="list-style-type: none"> - Alérgenos de interior: polvo doméstico, alérgenos animales, cucarachas, hongos. - Alérgenos de exterior: pólenes, hongos. - Sensibilizantes ocupacionales: humo del tabaco (tabaquismo activo y pasivo). - Polución ambiental: contaminantes de interior y de exterior. - Infecciones respiratorias: teoría de la higiene. - Infecciones por parásitos - Nivel socioeconómico - Número de hermanos - Dieta y fármacos - Obesidad • Factores que precipitan exacerbaciones asmáticas y/o causan síntomas persistentes <ul style="list-style-type: none"> - Alérgenos de interior y exterior (ver arriba) - Contaminantes de interior y exterior - Infecciones respiratorias - Ejercicio e hiperventilación - Cambios climáticos - Dióxido de azufre - Alimentos, aditivos, fármacos - Emociones extremas (risa, llanto..) - Irritantes domésticos (humos, <i>sprays</i>, olores fuertes, pinturas, barnices...)

liso, el remodelado de la vía aérea y el proceso de inflamación, tanto aguda como crónica.

En la inflamación de la enfermedad asmática juegan un papel esencial los linfocitos T, subtipo T_{H2}, que segregan entre otras sustancias interleucina 4 (IL4), in-

TABLA 2. Alergenos más comunes

Alergenos	Ácaros	Pólenes	Hongos	Animales
Más comunes	<i>Dermatophagoides</i> - <i>D. pteronissynus</i> - <i>D. faringe</i> <i>Lepidoglyphus</i> - <i>L. destructor</i>	Gramíneas Árboles - Olivo - Plátano de sombra Arbustos y malezas - Parietaria - Arizónicas	<i>Penicillium</i> <i>Aspergillus</i> <i>Alternaria</i> <i>Cladosporium</i> <i>Candida</i>	Gato Perro Caballo Conejos Roedores Aves
Características	Arácnidos - Viven en el polvo doméstico - Zonas cálidas y húmedas - Se alimentan de células descamadas humanas - Viven en colchones, tejidos, alfombras...	Carácter estacional Variaciones de concentración dependiendo de localización, condiciones atmosféricas Vehiculizadas por partículas aéreas Partículas diesel	Esporas Zonas oscuras, húmedas y poco ventiladas Crecen en sistemas de refrigeración y humidificadores <i>Alternaria</i> se asocia a un mayor riesgo de asma fatal	Pelo, escamas dérmicas, saliva y deyecciones También asma ocupacional

terleucina 5 (IL5), interleucina 10 (IL10) e interleucina 13 (IL13). La IL5 juega un papel importante en la diferenciación, supervivencia, quimiotaxis, adhesión y activación del eosinófilo. Las IL4 e IL3 colaboran en la proliferación y maduración del linfocito B, induciendo la síntesis de IgE y pueden regular la expresión de la integrina VCAM-1 (*vascular adhesion molecule-1*) por el endotelio, para favorecer la infiltración eosinofílica (Fig. 1).

El remodelado bronquial se produciría de forma paralela al proceso de inflamación, determinando una serie de cambios estructurales secundarios a los fenómenos de reparación-cicatrización propios de la misma, como: el engrosamiento de la lámina reticular, el aumento en la producción de los factores de crecimiento profibróticos (TGF- β) y la proliferación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos. Estos fenómenos conllevarían a un engrosamiento y una mayor rigidez de la vía aérea que condicionaría una menor respuesta al tratamiento y una obstrucción

bronquial a menudo irreversible. Se ha visto que dicho proceso puede estar presente desde fases relativamente tempranas de la enfermedad^(1,7).

FISIOPATOLOGÍA

Como ya se apuntaba en la definición, en el asma se producen dos trastornos funcionales característicos: la obstrucción al flujo aéreo de carácter variable y reversible y la hiperrespuesta bronquial.

La obstrucción es consecuencia de la contracción del músculo liso bronquial, el edema y el aumento de la secreción mucosa. A diferencia de otras enfermedades respiratorias, suele ser reversible espontáneamente o como resultado del tratamiento, y es la que determina sus síntomas característicos (tos, opresión torácica, sibilancias).

La hiperrespuesta bronquial consistiría en un estrechamiento desproporcionado de las vías aéreas en respuesta a una serie de estímulos (físicos, químicos o inmunológicos), como resultado de la inestabilidad del tono muscular de las mismas⁽³⁾. Cons-

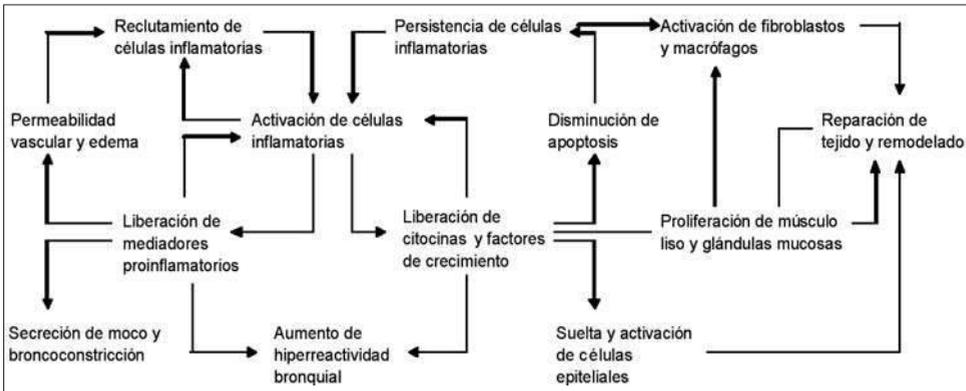


FIGURA 1. Mecanismos de inflamación aguda y crónica en el asma y proceso de remodelación. Modificado de GINA⁽²⁾.

tiuye el trastorno fisiológico más relevante de la enfermedad, si bien no es exclusivo de ésta y su mecanismo no está del todo aclarado⁽⁴⁾. Vendría determinada en parte por el proceso inflamatorio característico de la misma, aunque éste no sería el único, pues se han implicado factores genéticos y medioambientales.

CLÍNICA

Los síntomas típicos del asma son: disnea, tos, sibilancias y opresión torácica. Pero hay que tener en cuenta que, aunque característicos, no son específicos y, por tanto, no son exclusivos de la enfermedad. Un estudio reciente demostró que, si bien estos síntomas aisladamente muestran baja sensibilidad (sibilancias, 74,7%, disnea, 47,7%, tos, 21,5% y opresión, 49,3%); la combinación de los mismos podía alcanzar un valor predictivo positivo mayor⁽⁸⁾.

Pero lo que sí caracteriza a esta enfermedad es que dichos síntomas suelen ser variables, intermitentes, empeoran por la noche y son provocados por diversos desencadenantes incluyendo el ejercicio.

DIAGNÓSTICO

Tras una primera sospecha clínica, estará dirigido a la detección de los trastor-

nos fisiopatológicos propios de la enfermedad.

El estudio funcional del paciente asmático va a contemplar el análisis de la hiperrespuesta bronquial, el estudio de la limitación al flujo aéreo, de la reversibilidad y de la variabilidad.

Obstrucción al flujo aéreo

Se evidencia mediante la realización de una espirometría forzada, procedimiento obligado en la valoración inicial de la enfermedad. Los parámetros espirométricos más útiles en el asma bronquial son la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la relación FEV₁/FVC. Es importante destacar que el FEV₁ es más sensible en la detección de obstrucción que la auscultación pulmonar o los síntomas referidos por el paciente⁽⁹⁾. Aunque éste es el parámetro más sensible en el diagnóstico de la enfermedad, en caso de obstrucción leve, el cociente FEV₁/FVC tiene mayor rentabilidad. A pesar de que muchos asmáticos pueden tener una espirometría normal en fase de estabilidad clínica, el patrón espirométrico más característico es la obstrucción al flujo aéreo, consistente en la reducción del FEV₁ y del cociente FEV₁/FVC⁽⁹⁾.

Reversibilidad

La reversibilidad bronquial representa la capacidad de las vías aéreas para corregir la obstrucción bronquial detectada mediante una espirometría forzada, tras la administración de diversos agentes. Los fármacos empleados con mayor frecuencia son los broncodilatadores, tanto los agonistas β_2 -adrenérgicos (salbutamol, terbutalina) como los anticolinérgicos. Para definir una prueba broncodilatadora como concluyente es preciso una correcta técnica.

Según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)⁽⁴⁾, se establece como criterios de reversibilidad un aumento del FEV₁ de un 12% y de 200 ml respecto al valor previo, o un incremento del 9% en relación con el teórico.

La positividad de la prueba de broncodilatación pone de manifiesto la existencia de reversibilidad bronquial, pero puede resultar negativa en algunos asmáticos, sin que ello descarte la enfermedad. Por otra parte, la capacidad discriminatoria entre asmáticos y EPOC de esta prueba es muy limitada, de manera que, aunque logremos una respuesta muy positiva a los broncodilatadores, no se podrá confirmar el diagnóstico salvo que se logre una total normalización de la función pulmonar.

Variabilidad

El estudio de la variabilidad consiste en demostrar un cambio en el calibre de las vías aéreas. De forma habitual, la variabilidad se evalúa mediante la determinación del flujo espiratorio máximo (PEF o *peak expiratory flow*). El registro del PEF es una técnica sencilla y reproducible que mantiene una buena correlación con la espirometría. El PEF se utiliza en el diagnóstico del asma, para confirmar la variabilidad, clasificar por gravedad, determinar la respuesta al tratamiento, controlar el deterioro funcional en los casos asintomáticos y para detectar la existencia de factores desencadenantes⁽¹⁰⁾. Se acepta la realización de dos

determinaciones diarias, después de la administración de la medicación, con un número de maniobras comprendido entre tres y cinco y seleccionando el valor máximo⁽¹¹⁾. El período mínimo de registro ha de ser de dos semanas.

Hiperrespuesta

El término hiperrespuesta bronquial (HRB) conlleva la existencia de una respuesta broncoconstrictora exagerada ante una amplia variedad de estímulos, tanto endógenos como exógenos⁽¹²⁾. Dado que los enfermos con asma pueden tener una deficiente percepción de sus síntomas⁽¹³⁾, es fundamental disponer de parámetros objetivos que aporten información fiable sobre la situación clínica y la evolución del proceso. Así, su estudio funcional deberá incluir el análisis de la limitación al flujo aéreo y del grado de reversibilidad. Cuando no se detecta una obstrucción ventilatoria, el proceso diagnóstico ha de completarse con el análisis de la variabilidad del tono de las vías aéreas o de la hiperrespuesta.

No obstante, en pacientes con síntomas compatibles y espirometría normal, una prueba de provocación bronquial positiva puede ayudar al diagnóstico de asma. Por el contrario, y aunque puede haber falsos negativos, la ausencia de hiperrespuesta debe orientar hacia otros diagnósticos. La provocación bronquial inespecífica se ha convertido en prueba rutinaria en la práctica médica para el diagnóstico, seguimiento y control del asma.

Así, se ha detectado un aumento de la reactividad bronquial en pacientes con EPOC⁽¹⁴⁾, fibrosis quística y bronquiectasias⁽¹⁵⁾, rinitis, sarcoidosis e insuficiencia cardíaca⁽⁹⁾. Además, debe mencionarse que, en algunas series, hasta un 10% de sujetos normales tenían hiperrespuesta bronquial. Por otra parte, el hecho de que la hiperrespuesta bronquial en el asma se comporte como un fenómeno intermi-

tente, hace que un porcentaje notable de asmáticos muestren en el momento de la provocación una reactividad inferior a la esperada.

Aunque la forma de presentación clínica junto con la demostración de una obstrucción reversible al flujo aéreo constituye la base sobre la que se sustenta el diagnóstico de asma, la ausencia de especificidad, tanto de los síntomas como de las pruebas, ocasionan que muchos pacientes permanezcan sin diagnosticar durante largo tiempo, por lo que se hace necesaria la aplicación de un algoritmo que facilite la máxima aproximación diagnóstica (Fig. 2).

CLASIFICACIÓN

Con la reciente incorporación en las guías internacionales del concepto “asma bajo control”, la clasificación del asma sufre modificaciones adaptadas a este nuevo término. De esta forma, una vez establecido el diagnóstico de asma, la clasificación de la misma se hará inicialmente, según criterios de gravedad clínica y funcional (Tabla 3)^(3,4). En las posteriores revisiones del paciente, se determinará el grado de control de la enfermedad dependiendo de la respuesta clínica y funcional (Tabla 4)⁽³⁾, de esta forma, la clasificación del asma contemplará tanto la gravedad de la enfermedad como la capacidad de control de la misma, reflejando el carácter fluctuante propio de esta entidad.

TRATAMIENTO

Tratamiento de mantenimiento

Los objetivos que persigue la terapia antiasmática de acuerdo con las recomendaciones de las guías clínicas vigentes son: mantener una actividad diaria normal, sin limitaciones, síntomas ni exacerbaciones y con unas pruebas funcionales dentro de la normalidad (Tabla 4)⁽³⁾. Se debe explicar al paciente de forma adecuada en qué consiste su enfermedad, las posibles opciones terapéuticas disponibles en la actualidad

y las diferencias entre la medicación controladora y de rescate. Además, en aquellos pacientes en los que se conozcan factores que puedan desencadenar la aparición de síntomas, como alergia documentada a pólenes, gramíneas, ácaros, epitelio de animales o AINES, se deben dar los consejos oportunos para evitar el contacto.

El considerar el asma como una enfermedad inflamatoria generalizó el uso de los corticoides inhalados (CI). Inicialmente los CI demostraron ser la mejor opción terapéutica para alcanzar el control de esta enfermedad, demostrando que mejoraban los síntomas, las pruebas funcionales respiratorias y reducía el número de exacerbaciones, mejorando por tanto la calidad de vida^(16,17). Otro avance fue la aparición de los betaadrenérgicos de acción prolongada (BAAP). El uso combinado de estos fármacos con los CI demostró tener un efecto sinérgico, permitiendo controlar antes los síntomas, normalizar la función pulmonar, reducir aún más las exacerbaciones y el uso de medicación de rescate, utilizando para ello menos dosis de CI que cuando se utilizaba un CI solo^(18,19). El uso de los BAAP y CI en dispositivos de inhalación diferentes puede hacer que una parte de la población asmática sólo cumpla con el BAAP y no con el CI, debido a una posible corticofobia y a que el BAAP consigue eliminar los síntomas. La combinación de ambos fármacos en un sólo dispositivo permite asegurar la administración del CI evitando que el paciente solo cumpla con el BAAP reduciendo el riesgo de muerte a la vista de recientes estudios⁽²⁰⁾. En la tabla 6 se muestran los fármacos más habituales utilizados en el tratamiento del asma.

La GINA, desde su actualización en el año 2006, recomienda ajustar el tratamiento del paciente en función del estado de control del asma y no en función de la clasificación basada en la gravedad (Tabla 3). Para ello establece unos pasos a seguir intensificando el tratamiento cuando el asma

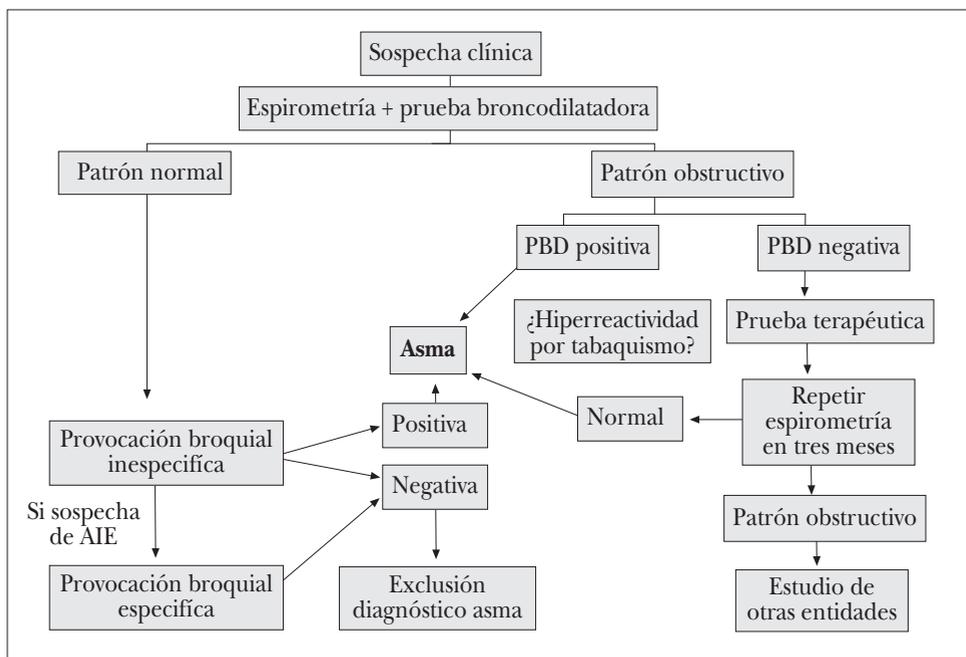


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico. PBD; prueba broncodilatadora, IAE; asma inducida por esfuerzo.

TABLA 3. Clasificación del asma según la gravedad. Tomado de las guías Gema y Gina.

	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	Función pulmonar
Persistente grave	Continuos Crisis frecuentes Actividad habitual muy alterada	Frecuentes	FEV1 o PEF < 60% Variabilidad > 30%
Persistente moderada	Diarios Afectan actividad y sueño	> 1 / semana	FEV1 o PEF 60-80% Variabilidad > 30%
Persistente leve	> 2 días/semana pero no diario	> 2 veces/mes	FEV1 o PEF 80% Variabilidad 20-30%
Intermitente	2 días / semana	2 veces/mes	FEV1 o PEF 80% Variabilidad < 20%

no esté bien controlado y reduciéndolo cuando se ha logrado y se mantiene un buen control (Tabla 5).

En la actualidad existen dos aproximaciones terapéuticas válidas para alcanzar el control del asma. La forma más clásica con-

siste en pautar un tratamiento escalonado combinando un CI y un BAAP, subiendo la dosis hasta alcanzar el control de la enfermedad. Esta aproximación terapéutica funciona muy bien en muchos pacientes y ha sido avalado por múltiples estudios. El prin-

TABLA 4. Clasificación del asma según el grado de control. Tomado de la guía GINA.

Características	Controlado	Parcialmente controlado	No controlado
Síntomas diurnos	Ninguno/2 o menos en sem	Más de 2 veces en semana	
Limitación de actividades	Ninguno	Alguno	Tres o más características de asma parcialmente controlada presentes
Despertares/síntomas nocturnos	Ninguno	Alguno	
Necesidad de medicación de rescate	Ninguno/2 o menos en sem	Más de 2 veces en semana	
Función pulmonar (PEF or FEV1)	Normal	< 80% del predicho o mejor personal algún día	
Exacerbaciones	Ninguna	Una o más al año	1 alguna sem

TABLA 5. Tratamiento de mantenimiento del asma adaptada de la nueva normativa GINA 2006.

Paso 1	Pacientes con síntomas ocasionales - β_2 -agonista adrenérgico de acción corta inhalado (a demanda)	↑
Paso 2	Pacientes con síntomas persistentes que previamente no recibían tratamiento o pacientes recién diagnosticados de asma con síntomas leves Corticosteroide inhalado a baja dosis (< 500 $\mu\text{g}/\text{día}$) o Alternativa a los corticoides - antagonistas de los receptores de leucotrienos	
Paso 3	Pacientes recién diagnosticados de asma con síntomas moderados y que previamente no recibían tratamiento, o pacientes que no mejoran con la medicación pautada en el paso 2 Corticosteroide inhalado a baja dosis (< 500 $\mu\text{g}/\text{día}$) más un β_2 -agonista adrenérgico de acción larga inhalado o Corticosteroide inhalado a dosis media o alta (> 500 $\mu\text{g}/\text{día}$) o Corticosteroide inhalado a baja dosis (< 500 $\mu\text{g}/\text{día}$) más antagonistas de los receptores de leucotrienos	
Paso 4	Pacientes que no mejoran con la medicación pautada en el paso 3. Corticosteroide inhalado a dosis media o alta (> 500 $\mu\text{g}/\text{día}$) más un β_2 -agonista adrenérgico de acción larga inhalado +/- Antagonistas de los receptores de leucotrienos. +/- Teofilinas de liberación retardada	
Paso 5	Añadir al tratamiento previo uno o ambos si el control clínico no se ha conseguido Glucocorticoides orales a la menor dosis posible. Anti-IgE - omalizumab	

Los β_2 -agonista adrenérgico de acción corta inhalado se utilizarán siempre como medicación de rescate en todos los pasos. No se deben utilizar los β_2 -agonista adrenérgico de acción larga inhalado en monoterapia en los pacientes con asma

TABLA 6. Tipos de fármacos más habituales en el tratamiento del ASMA.

Broncodilatadores β_2 adrenérgicos de acción corta	Salbutamol y formoterol
Broncodilatadores β_2 adrenérgicos de acción prolongada	Formoterol y salmeterol
Corticoides inhalados	Beclometasona, budesonida, fluticasona, ciclesonide
Combinaciones de agonistas β_2 de acción prolongada y corticoides inhalados	Salmeterol + fluticasona Formoterol + budesonida Formoterol + beclometasona
Antagonistas de los receptores de los leucotrienos	Montelukast Zafirlukast
Otros	Teofilinas

El estudio principal que avala esta opción es el estudio GOAL, que utilizaba dosis crecientes de fluticasona combinada con una dosis fija de salmeterol y lo comparaba con dosis crecientes de fluticasona. Con la combinación a dosis crecientes se logró alcanzar y mantener el control en un mayor porcentaje de asmáticos de acuerdo con las recomendaciones de las guías clínicas vigentes. Además esta opción, comparada con el uso aislado de fluticasona, logró alcanzar el control antes y utilizando para ello una menor cantidad de CI⁽²¹⁾.

La otra modalidad es tratar de intensificar y disminuir el tratamiento según varíe el asma. El estudio STAY es uno de los más representativos de esta modalidad y compara una pauta variable de formoterol y budesonida con otras pautas fijas de la misma combinación o de budesonida sola. La pauta variable consiste en mantener una dosis fija de esta combinación como medicación controladora y, en función de los síntomas, utilizar esta misma combinación como medicación de rescate. Comparado con la dosis fija de budesonida/formoterol o budesonida esta nueva modalidad proporcionó una mayor reducción en las exacerbaciones graves y una reducción en el uso de medicación de rescate y de los síntomas⁽²²⁾. Por otro lado el uso de un mismo dispositivo inhalador como medicación controladora

y de rescate favorece la adherencia al tratamiento.

Ambas opciones pueden ser válidas, decantándose por una opción u otra en función de los diferentes fenotipos de asma o preferencias del paciente.

En relación al uso de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) no se recomienda su empleo como monoterapia de primera línea salvo en los pacientes con intolerancia a la aspirina o asma de esfuerzo. La evidencia clínica disponible muestra una eficacia inferior a la de los CI y la adición de ambos produce una respuesta algo mejor que doblar la dosis de CI. La combinación de un BAAP y un CI se muestra muy superior a la combinación de un ARLT y un CI. Los pacientes con rinitis alérgica y asma, así como aquellos pacientes con dificultad para utilizar dispositivos de inhalación, pueden también beneficiarse de este tratamiento^(23,24).

El uso de anticolinérgicos, si bien no son un tratamiento de primera línea, pueden ser de utilidad en el asma grave o agudizada. No obstante, aún no está claro el uso de anticolinérgicos de acción corta o prolongada en el tratamiento de mantenimiento del asma y hay que seguir investigando.

El uso de anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab) en el tratamiento

del asma crónico ha despertado un gran interés con resultados preliminares alentadores si bien es necesario seguir con las investigaciones. Actualmente está aprobado su uso en pacientes con asma crónica persistente grave con niveles altos de IgE y sensibilización a neuroalérgenos permitiendo descender la dosis de corticoides sin haberse asociado a un aumento de las exacerbaciones del asma o aumento de la medicación de rescate. Pero también hay que tener en cuenta el elevado coste de este tipo de terapias.

En relación a la inmunoterapia con alérgenos en el asma, son necesarios mayores estudios para confirmar si es realmente beneficiosa para disminuir la incidencia de asma en los sujetos con rinitis y para definir las características de los pacientes que más se beneficiarían de este tipo de terapia.

El futuro de las nuevas terapias se centra en el desarrollo de fármacos beta adrenérgicos de acción ultraprolongada (BA-AUP) y de CI que se administren una sola vez al día tratando de mejorar aún más la adherencia al tratamiento. Aún está por definir el papel de los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 en el asma y es necesario seguir investigando.

Tratamiento en el asma agudo

A pesar de que uno de los objetivos principales del tratamiento controlador es reducir al máximo el número de exacerbaciones, tarde o temprano terminan apareciendo. El manejo terapéutico de la crisis asmática será diferente en función de la gravedad. El objetivo del tratamiento en este caso es preservar la vida del paciente y revertir la exacerbación lo más rápido posible. En esta situación juega un papel prioritario la administración de oxígeno y el uso de broncodilatadores de acción rápida a altas dosis. Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una rápida valoración clínica del paciente para detectar la posible causa responsable de la exacerbación y

la gravedad de la crisis, así como identificar a aquellos pacientes con un elevado riesgo de padecer un episodio de asma de riesgo vital. En la figura 3 se describe el tratamiento de la crisis del paciente asmático.

MANEJO CLÍNICO

Seguimiento y monitorización

El objetivo del tratamiento del asma es conseguir evitar o que sean mínimos, tanto las manifestaciones clínicas y funcionales como la aparición de situaciones de riesgo, como las crisis y las hospitalizaciones. Una vez conseguido el control de la enfermedad, con el tratamiento adecuado a su escalón de gravedad o al nivel de control previo, debe organizarse un seguimiento a largo plazo para conseguir mantener el control.

La periodicidad de las visitas de revisión se hará según las necesidades de cada paciente, recomendándose hacerlo siempre a los 15 días de una crisis y, posteriormente, cada 3 meses el primer año para después ir alargando las citas dependiendo del control de la enfermedad y la autonomía que adquiera el paciente a través de los planes de acción por escrito⁽⁴⁾.

En cada visita debe medirse el control de la enfermedad, aplicando directamente los parámetros que propugna la GINA⁽³⁾ (Tabla 5) o bien utilizando algún cuestionario validado para los síntomas, como el ACT⁽²⁵⁾ junto con el FEV₁ y el número de crisis en el último año y clasificando al paciente como controlado, parcialmente controlado o mal controlado usando siempre el indicador peor de los tres parámetros (síntomas, función pulmonar y número de crisis). Dependiendo del nivel de control deberá ajustarse el tratamiento intentando mantener la mínima medicación que mantenga el control. Además, debe revisarse y reforzarse la información y las habilidades que requiere el paciente para cooperar en su tratamiento.

Idealmente deberían realizarse determinaciones de óxido nítrico exhalado y re-

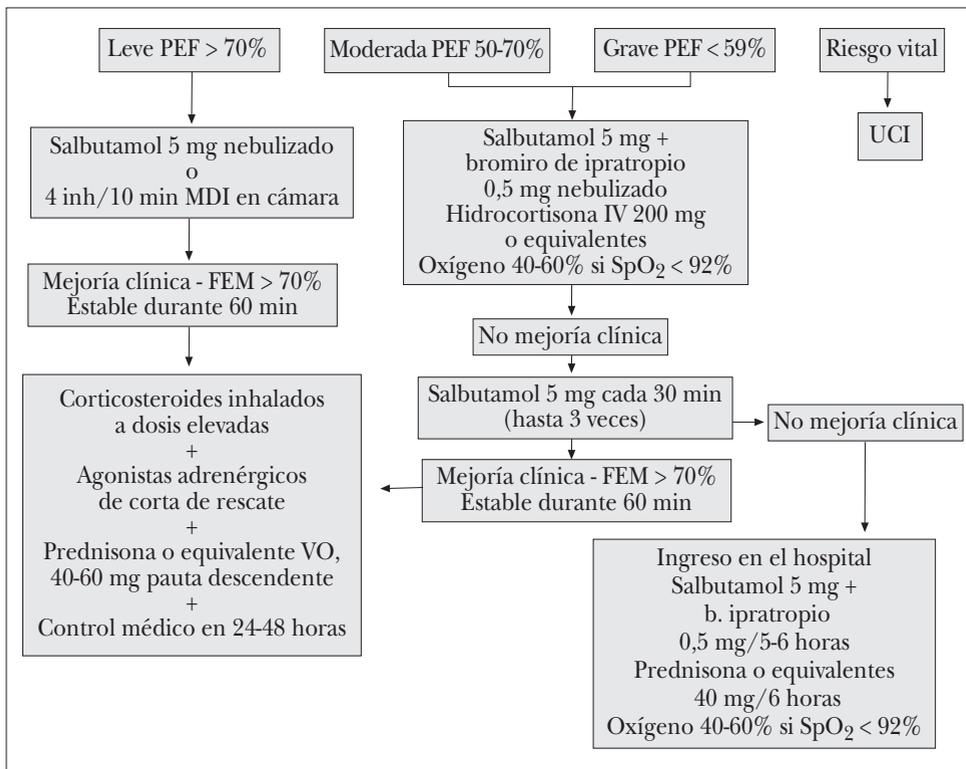


FIGURA 3. Tratamiento de la crisis asmática.

cuento de eosinófilos en esputo inducido ya que mejoran la valoración del control de la enfermedad y el ajuste del tratamiento.

Educación

Como en cualquier enfermedad crónica, los pacientes con asma tienen que participar en su tratamiento, y para ello deben adquirir los conocimientos y habilidades necesarias, y modificar su comportamiento. Todo ello con los objetivos de mejorar el cumplimiento, controlar la enfermedad y disminuir los gastos sanitarios.

La educación debe ser un proceso continuo y, aún más importante, debe ser individualizada para cada paciente. La información y las habilidades básicas que debe conocer un paciente con asma son las reflejadas en la tabla 7⁽⁴⁾. Para conseguir esto se deben utilizar estrategias conduc-

TABLA 7. Conocimientos y habilidades básicas para los pacientes con asma.

- Conocer qué es una enfermedad crónica que necesita tratamiento a largo plazo, aunque no tenga molestias
- Conocer la diferencia entre inflamación y broncodilatación y entre fármacos controladores y aliviadores
- Reconocer los síntomas de la enfermedad
- Conocer los efectos indeseables de los fármacos
- Usar correctamente los inhaladores
- Identificar los desencadenantes y saber evitarlos
- Monitorizar síntomas y flujo espiratorio máximo
- Reconocer signos y síntomas de empeoramiento
- Actuar ante el deterioro para prevenir una crisis

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO	TRATAMIENTO DE CRISIS LEVE	TRATAMIENTO DE CRISIS MEDIA
<p>● Cuando esté sin molestias y su FME esté por encima de _____ L/m</p> <p>_____ _____</p> <p>Cuando tenga molestias (tos, pitos, fatiga u opresión torácica) tome: _____ _____</p>	<p>● Cuando tenga molestias nocturnas o al levantarse dos o más días seguidos o el FME esté entre _____ L/m y _____ L/m</p> <p>Tome _____ _____ _____</p> <p>Siga así hasta que no tenga molestias y su FME esté por encima de _____ L/m y después: _____ _____</p> <p>Cuando no mejore nada en dos días, póngase en contacto con _____ _____</p>	<p>● Cuando su Flujo Máximo esté entre: _____ L/m y _____ L/m</p> <p>Tome _____ _____ _____</p> <p>Siga así hasta llegar a un Flujo Máximo por encima de: _____ L/m y después: _____ _____</p>
<p>EVITE DESENCADENANTES. TOME TODOS LOS DÍAS LAS MEDICINAS</p>	<p>ANTE CUALQUIER DUDA, LLAME A SU MÉDICO</p>	<p>PÓNGASE EN CONTACTO CON SU MÉDICO</p>

FIGURA 4 Tarjeta de autotratamiento.

tuales que se basen siempre en una relación de confianza entre médico-paciente.

Los planes de acción constituyen una serie de instrucciones que permiten a los pacientes y a sus familiares identificar y tratar por sí mismos las exacerbaciones. Los programas educativos que incluyen un plan de acción por escrito junto con automonitoreo y revisión médica regular mejoran la morbilidad de los pacientes con asma⁽²⁶⁾. Estos planes de acción pueden estar basados en síntomas y/o medidas del flujo espiratorio máximo (FEM), pero siempre, deben elaborarse de forma personalizada, por escrito, y sin necesidad de memorizar nada. Lo ideal es que tengan cuatro componentes: cuándo aumentar el tratamiento, cómo incrementarlo, por cuánto tiempo y cuándo pedir ayuda médica⁽²⁷⁾. Para su elaboración se puede usar una tarjeta prediseñada (Fig. 4) o una hoja en blanco. El método más usado es el de la tarjeta con diferentes zonas de colores.

Asma de control difícil

La mayoría de los pacientes con asma responden a dosis medias de esteroides inhalados como terapia única o en combinación con β_2 -agonistas de acción prolongada, por lo que habitualmente se consi-

dera el asma una enfermedad fácilmente controlable. Pero hay un pequeño porcentaje, que se mantiene con un mal control de la enfermedad a pesar de tomar dosis altas de esteroides inhalados y β_2 -agonistas de acción prolongada, y en algunos casos incluso añadiendo esteroides orales. Estos pacientes, de alguna forma refractarios al tratamiento, son los que se considera que tienen un asma de control difícil (ACD).

Si se considerase a todos los asmáticos en los que no se consigue el control como “asma de control difícil”, el porcentaje sería mucho más alto. Las razones por las que un paciente no se controla adecuadamente son múltiples, evidentemente una de ellas es por la propia gravedad de la enfermedad, éstos serían los únicos que deben considerarse “asma de control difícil”; el resto de causas (diagnóstico erróneo, presencia de otras enfermedades con síntomas similares, tratamientos incorrectos, presencia de factores agravantes o incumplimiento terapéutico) cuando se abordan adecuadamente se consigue el control del asma, por tanto no debe considerarse como asma de control difícil.

La SEPAR, en una normativa específica⁽²⁸⁾, define el “asma de control difícil”

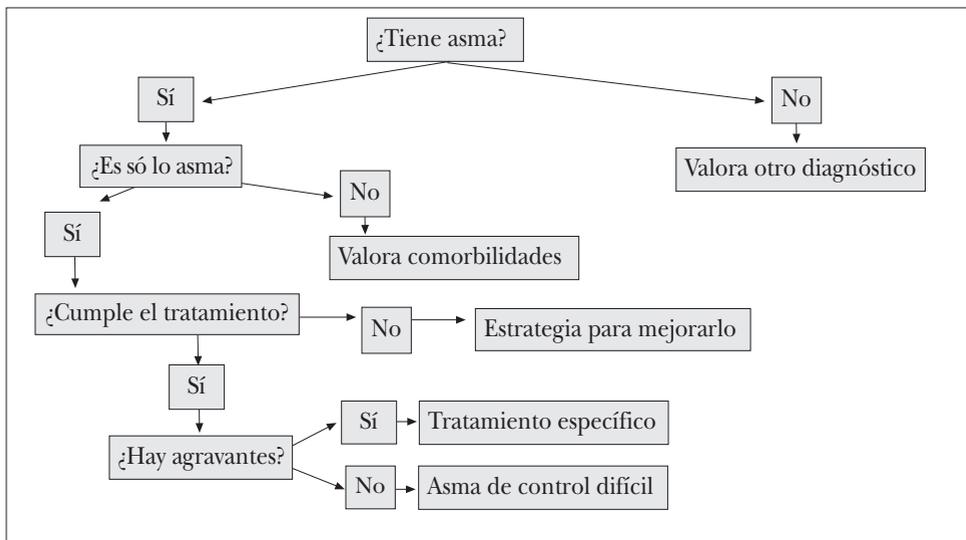


FIGURA 5. Algoritmo diagnóstico para el ACD de SEPAR.

(ACD) con unos criterios que se muestran en la tabla 8.

En comparación con otras formas de asma, en el ACD se han identificado diferentes hallazgos patológicos como: mayor número de neutrófilos, incremento de la cantidad de músculo liso, mayor remodelado (engrosamiento de la membrana subepitelial) y mayor afectación de la vía aérea distal⁽²⁹⁾.

El ACD representa un síndrome heterogéneo con una variedad de fenotipos según la edad de comienzo de la enfermedad, la frecuencia de crisis, la pérdida de función pulmonar, los desencadenantes, el tipo de células inflamatorias y la respuesta al tratamiento⁽³⁰⁾. El poder clasificarla según los fenotipos tendría gran importancia para diseñar el tratamiento a la medida de cada paciente. Por esta razón se están haciendo numerosos estudios. Desde el punto de vista de las células se clasifica el ACD en eosinofílico (mayor número de eosinófilos en esputo inducido) y no eosinofílico (sin incremento de eosinófilos y habitualmente con incremento de neutrófilos en esputo inducido). La respuesta a es-

TABLA 8. Criterios diagnósticos del asma de control difícil de SEPAR.

Criterios mayores

1. Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año
2. Empleo continuo de esteroides inhalados a dosis elevadas, budesonida (o equivalente) > 1.200 µg/día o fluticasona > 880 µg/día, junto a otro fármaco antiastmático, habitualmente un β₂-adrenérgico de acción prolongada

Criterios menores

1. Necesidad diaria de un β₂-adrenérgico (de acción corta) de rescate
2. FEV₁ < 80% del teórico, o variabilidad del FEM > 20%
3. Una o más visitas a urgencias en el año previo
4. Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo
5. Episodio de asma de riesgo vital previo
6. Rápido deterioro de la función pulmonar

teroides en el asma no eosinofílico es pobre y por tanto deben buscarse otras modalidades terapéuticas.

Cuando se sospecha ACD es preciso seguir un procedimiento diagnóstico⁽²⁸⁾ que asegure que no se trata de un asma mal controlada por alguna causa que se pueda evitar o tratar. Para lo cual, lo primordial es hacer un diagnóstico de certeza de asma, investigar la existencia de factores agravantes y de incumplimiento terapéutico, e intentar controlar la enfermedad con una estrategia específica, como la que propone SEPAR (Fig. 5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cisneros C. Introducción: bases conceptuales de la enfermedad asmática. En: Procedimientos en enfermedades respiratorias PRO-CEDER. Asma. Editado por: Grupo Arts XXI de Comunicación, S.L.
2. Ancochea J, Ruiz Cobos MA, Cisneros C. Asma: Relación entre Médico de Familia y Neumólogo. Revista PULMÓN. Vol4. nº3. 2004.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA 2007). www.ginasthma.org
4. Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López-Viña A, Llauguer MA et al. Guía Española para el Manejo del Asma. Arch Bronconeumol 2003; 39(supl.5): 3-42. www.gemasma.com
5. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J. 1996; 9(4): 687-95.
6. Galán I, Martínez M. Encuesta de Prevalencia de ASMA de la Comunidad de Madrid. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Salud. Documentos Técnicos de Salud Pública nº 20. Madrid, 1994.
7. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1720-45.
8. Sistek D, Tschopp JM, Schindler D, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP et al. Eur Respir J 2001; 17: 214-19.
9. García Río F, Ramírez Prieto MT, Álvarez-Sala Walther R. Fisiopatología del asma bronquial. Medicine 2001; 8: 14-9.
10. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Asthma outcome. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: S9-S18.
11. Macián Gisbert V. La medición del flujo espiratorio máximo. Normas y controversias. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, Editores. Actualizaciones SEPAR. Volumen 2. Barcelona, Prous Science, 1996: 187-208.
12. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 389-413.
13. National asthma education and prevention program. Expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics-2002. National asthma education program. J Allergy Clin Immunol 2002; 110(Suppl.5): 141-219.
14. American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards for Non-tuberculosis Disease. Definitions and clarification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 762-9.
15. Pang J, Chan HS, Sung JY, Tseng R. Prevalence of atopy and bronchial hyperactivity in bronchiectasis: a controlled study. Eur Respir J 1988; 1(Supl1):S15.
16. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide versus placebo for chronic asthma in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.: CD003274. DOI: 10.1002/14651858.CD003274.
17. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003135. DOI: 10.1002/14651858.CD003135.pub3.
18. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD005535. DOI: 10.1002/14651858.CD005535.
19. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdolinos H, Zhang X, Ducharme FM. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD005533. DOI: 10.1002/14651858.CD005533.

20. Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER, Yancey SW et al. SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15-26.
21. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.
22. O'Byrne P, Bisgaard H, Godard PP, Palmqvist M, Zhu Y, Pistolesi M, Ekström T, Bateman ED. Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2): 129-36.
23. Ducharme FM. Inhaled glucocorticosteroids versus leukotriene receptor antagonist as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *R Med J* 2003; 326: 621.
24. Ducharme F, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002314.
25. Vega JM, Badía X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, Sastre J, Dal-Ré R; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007 Dec; 44(10): 867-72.
26. Gibson PG, Coughlan J et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Library*. 2003.
27. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004; 59: 94-9.
28. López-Viña A, Agüero-Balbín R, Aller-Álvarez JL, Bazús-González T, Cosío BG, de Diego-Damiá A, et al. Área de Asma-SEPAR. Guidelines for the diagnosis and management of difficult-to-control asthma. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 513-23.
29. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1001-8.
30. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804

Capítulo 9

Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

S. Díaz Lobato¹, S. Mayoralas Alises², E. Zamora³,
M.J. Díaz de Atauri⁴

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ²Hospital de Móstoles. Madrid. ³Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es una enfermedad caracterizada por la aparición repetida de pausas respiratorias durante el sueño, como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior que conduce a su colapso. Ello origina un sueño de mala calidad y por lo tanto la aparición de excesiva somnolencia diurna, cansancio y fatigabilidad. Las pausas respiratorias se intercalan con ronquidos y microdespertares que se repiten cientos de veces a lo largo de la noche y cuyo efecto es una intensa fragmentación del sueño. En cada pausa respiratoria se produce también una caída en la saturación de oxígeno y cambios en el funcionamiento de nuestro sistema nervioso autónomo y ello contribuye de manera importante a la aparición de complicaciones cardiovasculares, conformando el espectro clínico de la enfermedad. Además de ser una enfermedad crónica muy prevalente asociada a múltiples factores con unas complicaciones médicas notables, tiene repercusiones no menos importantes en la vida

familiar, social y laboral que incapacita e incluso pone en peligro la vida del paciente y a veces la de los demás, amén de un impacto negativo en la calidad de vida. Por todo ello y por el gasto que ocasiona no tratar a estos enfermos, se afirma que el SAHS es un problema de Salud Pública. Revisamos en el presente capítulo la fisiopatología del SAHS, los síntomas principales, las técnicas diagnósticas y las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad.

CONCEPTO E IMPORTANCIA DEL SAHS

Lejos de la concepción tradicional de que el sueño es un estado pasivo en el que pasamos la tercera parte de nuestra vida, hoy sabemos que es fundamental para el ser humano. Se trata de un estado activo vital con cambios hormonales, metabólicos y bioquímicos imprescindibles para el buen funcionamiento durante el día. La sucesión de vigilia y sueño constituye lo que llamamos ritmo biológico circadiano. Dormimos para poder estar despiertos y la falta de sueño da lugar a un estado de an-

siedad, irritabilidad, disminución de la capacidad intelectual, pérdida de memoria, pérdida de reflejos, depresión y reacciones emocionales alteradas. La pérdida de sueño produce excesivo sueño durante el día y esto se relaciona con la aparición de enfermedades e incremento de la mortalidad. Aproximadamente el 30% de la población sufre lo que denominamos síndrome de deficiencia crónica de sueño, en relación con el escaso número de horas de sueño.

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es una enfermedad caracterizada por la aparición repetida de pausas respiratorias durante el sueño, como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior que conduce a su colapso. Ello origina un sueño de mala calidad y por lo tanto la aparición de excesiva somnolencia diurna, cansancio y fatigabilidad. Las pausas respiratorias se intercalan con ronquidos y microdespertares que se repiten cientos de veces a lo largo de la noche y cuyo efecto es una intensa fragmentación del sueño. En cada pausa respiratoria se produce también una caída en la saturación de oxígeno y cambios en el funcionamiento de nuestro sistema nervioso autónomo y ello contribuye de manera importante a la aparición de complicaciones cardiovasculares, conformando el espectro clínico de la enfermedad⁽¹⁾.

La enfermedad afecta a un 4-6% de la población con ligero predominio en hombres, estimándose que en España pueden estar afectados unos dos millones de personas. Sorprendentemente, los datos de que disponemos nos dicen que solamente reciben tratamiento en la actualidad el 5-10% de pacientes. El SAHS, además de ser una enfermedad crónica muy prevalente asociada a múltiples factores (obesidad, sexo, edad, factores genéticos, etc.), con unas complicaciones médicas muy importantes (aceptándose incluso un exce-

so de mortalidad asociada), tiene repercusiones no menos importantes en la vida familiar, social y laboral que incapacita e incluso pone en peligro la vida del paciente y a veces la de los demás, amén de un impacto negativo en la calidad de vida. Merece mención especial la asociación entre SAHS y los accidentes de tráfico. Éstos son una causa fundamental de muertes y lesiones tanto en Europa como en Estados Unidos, calculándose que entre el 15% y el 20% están relacionadas con problemas de sueño⁽²⁾. Por todo ello y por el gasto que ocasiona no tratar a estos enfermos, se afirma que el SAHS es un problema de Salud Pública⁽³⁾.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del SAHS es compleja y aún no bien conocida. El fenómeno principal del SAHS, las apneas, se originan en la vía aérea superior (VAS) a nivel de la orofaringe, zona anatómica que por diferentes motivos se convierte en más colapsable. En sujetos normales, durante la inspiración se hace negativa la presión intratorácica, entrando aire en los pulmones. En las personas obesas, con cuello corto, hipertrofia amigdalar o excesiva laxitud de la musculatura orofaríngea, existe un aumento de la resistencia al paso de aire en la VAS. En estos casos la contracción del diafragma debe ser más enérgica para vencer dicha resistencia y garantizar el paso de aire al pulmón, generándose una presión intratorácica aún más negativa. Debido a que los bronquios y la tráquea poseen una estructura cartilaginosa no colapsable, esta presión negativa ejerce su efecto de succión sobre la zona orofaríngea, formada por tejidos blandos fácilmente colapsables, produciéndose a este nivel la obstrucción y, en consecuencia, la apnea.

La estabilidad en el calibre de la VAS depende de la acción de los músculos dilatadores orofaríngeos, que normalmente

son activados de forma rítmica en cada inspiración. Durante el sueño el tono muscular se reduce, lo que conlleva la relajación de estos músculos y el estrechamiento de la VAS. El colapso se produce cuando la fuerza generada por estos músculos, para un área de sección determinada, es superada por la presión negativa generada por la actividad inspiratoria del diafragma y los músculos intercostales. La presión crítica de colapso es más baja en sujetos normales que en roncadors, y en éstos es más baja que en pacientes con SAHS⁽⁴⁾.

Las apneas, hipopneas y el aumento de la resistencia de la VAS dan lugar a un breve despertamiento (*arousal*), objetivado en el electroencefalograma, que restablece el tono de los músculos dilatadores de la VAS. Ello conlleva el cese de la apnea. Estos episodios se reproducen cientos de veces durante la noche.

Los factores que favorecen la aparición del colapso de la VAS pueden ser anatómicos, musculares o neurológicos.

Factor anatómico

Alteraciones anatómicas a nivel de orofaringe comprometen el calibre de la VAS. La micrognatia, por ejemplo, lleva la base de la lengua hacia atrás y ello interfiere en la eficacia muscular del geniogloso. Los individuos obesos, además, suelen tener menores volúmenes pulmonares, especialmente menor capacidad residual funcional, hecho que influye de manera negativa en el tamaño de la vía respiratoria y su estrechamiento. Asimismo, el depósito de grasa entre las fibras musculares reduce su capacidad contráctil.

Factor muscular

Existen alteraciones funcionales a nivel muscular que participan en la génesis de las apneas. Se ha demostrado una reducción o desaparición de la actividad de los músculos dilatadores durante el sueño, mientras que se mantiene la actividad del

diafragma, lo que provoca un desplazamiento del equilibrio hacia las fuerzas de cierre. Existe, además, una mayor distensibilidad que favorece que la VAS sea más colapsable o que precise menos presión negativa para hacerlo. Los defectos en la respuesta de esta musculatura o la descoordinación entre ella y el diafragma pueden ser causa de SAHS. Disponemos de datos que nos muestran cómo los músculos dilatadores en el SAHS son la diana de fenómenos tróficos adaptativos, inmunohistoquímicos y metabólicos en respuesta a la estimulación. La desaparición de la hiperactividad compensatoria en vigilia y la reducción de la eficacia de contracción muscular observada en algunos pacientes puede explicar la mayor inestabilidad de VAS característica del SAHS.

Factor neurológico

Independientemente de los factores mencionados, la realidad es que las apneas sólo aparecen durante el sueño. Es decir, el SAHS es una alteración que depende de mecanismos del sueño, ya que sólo ocurre durante éste. Por extensión, incluso en individuos con una VAS estrechada, la enfermedad está causada en último extremo por el impacto de los mecanismos cerebrales del sueño en el proceso de control de los músculos faríngeos, el tono de los cuales es necesario y suficiente para mantener la VAS abierta en la vigilia. Ello aboga por la coexistencia de factores neurológicos donde mecanismos íntimos del sueño interrelacionan con una correcta coordinación de la sincronización y de la intensidad de la musculatura inspiratoria y los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores.

CLÍNICA DEL SAHS

Síntomas

Aunque no hay ningún síntoma específico, los más relevantes son el ronquido,

las pausas respiratorias ó episodios asfícticos y la excesiva somnolencia diurna o cansancio. Estos síntomas son muy frecuentes en pacientes con SAHS, pero también en la población general⁽⁵⁾. Muchas veces, el paciente no va a ser consciente de ellos, sobre todo de los que ocurren durante el sueño, por lo que es muy importante contar con la presencia del familiar que convive o duerme con él.

La clínica supone la primera aproximación diagnóstica y la existencia de síntomas relevantes es uno de los pilares básicos para indicar tratamiento, por lo que una buena historia clínica nos ayuda a estimar un nivel de sospecha y a dar prioridad diagnóstica a los pacientes más sintomáticos, con enfermedades cardiovasculares concomitantes o profesiones donde la somnolencia diurna suponga un alto riesgo, así como a elegir la prueba diagnóstica a realizar en cada uno de ellos.

Se han propuesto diversos modelos de predicción diagnóstica, utilizando síntomas y variables antropométricas, pero la precisión diagnóstica ha sido insuficiente por lo que no se recomienda su utilización sistemática^(6,7).

Los factores de riesgo que se describen para padecer SAHS son el sexo, con una relación hombre/mujer de 3/1 en edad fértil, tendiendo a igualarse con la menopausia; la obesidad y trastornos hormonales (hipotiroidismo, acromegalia). Existen además factores agravantes entre los que se encuentran el consumo de alcohol, la toma de medicamentos depresores del sistema nervioso central y relajantes musculares, el tabaquismo y la postura de decúbito supino durante el sueño⁽⁸⁾.

La **somnolencia diurna excesiva** es un síntoma muy frecuente, presente en la mayoría de los pacientes, sin embargo es poco específico ya que también la refiere hasta más de un 20% de la población general, siendo la causa más frecuente la in-

suficiencia de sueño, definida ésta cuando el número de horas de sueño durante la semana laboral es inferior a 2, respecto a la de ocio. También se presenta en otros trastornos de sueño que forman parte del diagnóstico diferencial del SAHS, descritos en la tabla 1⁽⁸⁾. La somnolencia diurna en el SAHS es consecuencia de la desestructuración del sueño que generan los sucesivos despertares producidos por los eventos respiratorios (apneas, hipopneas y limitaciones al flujo). Sin embargo, no se ha encontrado relación entre el índice de apnea e hipopnea (IAH) y la excesiva somnolencia diurna, lo que indica que existen otros factores asociados que todavía no conocemos bien⁽⁵⁾. El test de Epworth (Tabla 2) es una escala subjetiva de somnolencia, que realiza el paciente de una forma sencilla durante la consulta y que sirve de ayuda en la aproximación diagnóstica y el seguimiento del paciente. Se puntúa de 0 a 24, considerándose normal en población española hasta 12 puntos⁽⁸⁾.

Hay pacientes con SAHS que pueden referir cansancio más que somnolencia y otros no referir ninguno de los dos a pesar de presentar numerosas alteraciones respiratorias en la polisomnografía.

El **ronquido** está presente en el 95% de los pacientes con SAHS. Suele ser muy ruidoso, llegando a exceder los 100 decibelios, ocasionando molestias al compañero de cama del paciente que le obliga en ocasiones a cambiar de dormitorio y provoca problemas de convivencia. Incluso está descrita la pérdida de audición en los pacientes por el trauma acústico repetido. Lo refieren los convivientes con el paciente y típicamente lo describen como entrecortado, acompañado de pausas que finalizan en ronquidos explosivos o resoplidos.

Lugaresi et al.⁽⁹⁾, distinguían entre el *ronquido continuo*, que correspondería a un ruido inspiratorio de amplitud semejante en cada ciclo y sería un fenómeno frecuente

TABLA 1. Clasificación de la excesiva somnolencia diurna de la Asociación Americana de las Alteraciones del Sueño (ASDA), actualmente denominada Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM).

Fisiológica	Relacionada con la edad o con un estado: período premenstrual, embarazo, ejercicio físico intenso, posprandial. En general no traduce ningún estado patológico
Patológica	Puede deberse por una insuficiencia de sueño, por hábitos incorrectos, cambio de horarios (trabajo a turnos), vuelos trasatlánticos, alteraciones del ritmo circadiano, la ingesta de alcohol o ciertos medicamentos. Se dividen en primarias y secundarias
Primarias	
<ul style="list-style-type: none"> • Narcolepsia-cataplejía. Accesos de sueño más o menos irresistible junto con episodios de pérdida del tono muscular en relación con desencadenantes emocionales (risa, sorpresa, estrés psicofísico) Su prevalencia está en torno al 0,05% de la población. Pueden observarse también episodios de parálisis de sueño (despertarse y no poder moverse) y alucinaciones hipnagógicas (al inicio del sueño) o hipnopómpicas (al final del sueño), que consisten en la percepción de imágenes o sonidos, sueños muy “vivos” con sensación de “presencias” extrañas en la habitación, muy “reales” y, generalmente, amenazantes. Suele iniciarse en la segunda década de la vida, aunque con frecuencia se diagnostica más tardíamente por no pensar en ella. Aunque el binomio ESD+ cataplejía es necesario para el diagnóstico, la cataplejía puede aparecer años más tarde y algunos autores aceptan el diagnóstico de narcolepsia cuando aparece una ESD asociada a alteraciones del sueño REM medidas en el test de latencias múltiples • Hipersomnia diurna idiopática. Poco frecuente. El sujeto está somnoliento permanentemente a pesar de dormir muchas horas. Con frecuencia refiere “borrachera de sueño”, consistente en una desorientación espaciotemporal al despertar. Suele comenzar en la adolescencia y suelen ser personas con historia de muchos años de evolución. Su diagnóstico es de exclusión después de haber descartado otras causas de ESD • Síndrome de las piernas inquietas. Necesidad imperiosa de mover las piernas que aparece en reposo, de predominio vespertino y que mejora con el movimiento. Suele asociarse con disestesias o sensaciones mal definidas en las piernas. Se diagnostica por la clínica y, ocasionalmente, por un estudio de sueño, ya que un 80% suele asociarse con los movimientos periódicos de piernas durante el sueño, que consisten en contracciones periódicas de las extremidades inferiores que pueden provocar alertas y fragmentación del sueño • Hipersomnias recurrentes. Consiste en períodos de hipersomnia que alternan con períodos de normalidad y que se asocian con trastornos de la esfera alimenticia y de la conducta sexual. Son más frecuentes en adolescentes varones 	
Secundarias	
<p>Trastornos respiratorios ligados al sueño. SAHS, síndrome de hipoventilación alveolar central, síndrome de hipoventilación-obesidad, enfermedades neuromusculares, EPOC y asma bronquial</p> <p>Otras causas de hipersomnia secundaria. Enfermedades psiquiátricas (depresión, etc.), enfermedades neurológicas (vasculares, tumorales, degenerativas, síndrome posttraumatismo craneal), enfermedades endocrinas o metabólicas y enfermedades infecciosas</p> <p>Secundaria a trastornos del ritmo circadiano. Con sus tres síndromes: retraso de fase, avance de fase y síndrome hipernictameral</p> <p>Estos trastornos tienen en común la imposibilidad de adecuar los horarios de sueño y vigilia a las exigencias sociales y profesionales habituales</p>	

que plantea pocos problemas a los acompañantes y no es peligroso para el pacien-

te, y el *ronquido cíclico*, que sería un “ruido de vaivén” de intensidad variable, superior

TABLA 2. Escala de somnolencia de Epworth.

SITUACIÓN	Nunca se adormilaría (0 puntos)	Pocas posibilidades de que se adormilase (1 punto)	Es posible que se adormilase (2 puntos)	Grandes posibilidades de adormilarse (3 puntos)
Sentado leyendo				
Viendo la televisión				
Sentado inactivo en un lugar público (teatro, reunión...)				
Como pasajero en un coche 1 hora seguida				
Descansando echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten				
Sentado charlando con alguien				
Sentado tranquilamente después de una comida sin consumir alcohol				
En coche, al detenerse unos minutos el tráfico				
TOTAL:				

al continuo, correspondiendo los intervalos silenciosos a las apneas. Estos autores propusieron clasificar el ronquido crónico en 4 estadios evolutivos:

- Estadio 0: ronquido severo aislado que sólo plantea problemas a los acompañantes.
- Estadio 1: el ronquido ocupa largos períodos del sueño y aparece somnolencia diurna.
- Estadio 2: el ronquido ocupa todo el sueño y, aparte de la somnolencia diurna, plantea problemas psicosociales importantes.
- Estadio 3: el ronquido se asocia a un cuadro severo de SAHS evidente.

Hoy se considera el ronquido como un síntoma de alarma que nos debe orientar a preguntar si el paciente tiene apneas observadas u otros síntomas o complicaciones

que nos hagan sospechar SAHS. Las pausas respiratorias repetidas durante el sueño corresponden a los episodios de apnea e hipopnea, observados por los convivientes del paciente y suelen terminar con sonidos asfícticos o movimientos de todo el cuerpo que reflejan el *arousal* para salir de la apnea. Otras veces es el mismo paciente el que refiere episodios asfícticos que son apneas por las que el paciente se ha despertado.

Otros síntomas que con frecuencia se ven en el SAHS son la cefalea matutina, la irritabilidad y alteración del carácter, fruto de la desestructuración del sueño, la nicturia en probable relación con la secreción de factor natriurético por las alteraciones en la presión intratorácica que producen los eventos respiratorios, la impotencia y disminución de la libido y la

TABLA 3. Síntomas asociados al síndrome de apnea del sueño.

Nocturnos	Diurnos
Ronquido entrecortado y fuerte	Somnolencia excesiva y cansancio
Pausas de apnea	Cambios de carácter e irritabilidad
Despertares bruscos con asfixia	Cambios en la personalidad: ansiedad, depresión
Incremento de la actividad motora	Deterioro de la capacidad intelectual
Nicturia	Disminución de la libido e impotencia sexual
Reflujo gastroesofágico	Cefalea matutina
Sudoración profusa, sialorrea, sequedad de boca	Hipoacusia

boca seca y pastosa al levantarse. En la tabla 3 se relacionan estos síntomas dividiéndolos según el período del día en que se manifiestan.

Se ha demostrado de manera incuestionable una asociación independiente entre tener un *índice de apnea-hipopnea* (IAH) ≥ 15 y más si este es ≥ 30 y padecer hipertensión arterial sistémica (HTA)⁽¹⁰⁾. Cada vez hay más estudios que apoyan una relación causal entre el SAHS y la HTA. Por esto, el Comité Nacional Americano para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial, en su séptimo informe de 2003, incluyó el SAHS como la primera en la lista de las causas identificables de HTA⁽¹¹⁾. Por tanto, el SAHS debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la HTA refractaria y la HTA de reciente diagnóstico, sobre todo en los pacientes cuya presión arterial no se reduce en el período nocturno (no *dippers*). También se debe descartar SAHS en sujetos de riesgo (varones con obesidad central de edad media) que presenten bradiarritmias en los registros electrocardiográficos Holter, en especial si se presentan exclusivamente en horas de sueño o son asintomáticas⁽⁸⁾.

Aunque no con tanta contundencia como en HTA, debido a lo difícil de eliminar los factores de confusión, cada vez hay más evidencias que sugieren que el SAHS aumenta el riesgo de enfermedad

cardiovascular. En este sentido el trabajo español de Marín et al.⁽¹²⁾, en el que siguieron durante 10 años a varones con SAHS y sanos, concluye que los pacientes con un IAH > 30 que no aceptaron el tratamiento con aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) tuvieron 3 veces más riesgo de sufrir un episodio cardiovascular. Iguales consideraciones deben hacerse para la enfermedad cerebrovascular.

El SAHS que ocurre en los niños tiene algunas diferencias clínicas sustanciales respecto al de los adultos que se relatan a continuación: no existen diferencias de prevalencia entre sexos, la edad de mayor prevalencia es a los 2 años, la obesidad y la hipersomnia diurna son infrecuentes y sin embargo es frecuente encontrar un retraso del crecimiento.

Exploración

En la exploración del paciente con sospecha de SAHS se pueden recoger en la consulta una serie de variables antropométricas, sin necesidad de grandes medios técnicos y que pasamos a describir según se describe en el Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño⁽⁸⁾.

- Se debe recoger siempre la talla en metros y el peso en kilos para realizar el índice de masa corporal (IMC: peso en kilos/talla en metros²). También el

perímetro del cuello, pues se correlaciona tanto o más que el IMC con el IAH.

- Para valorar la retrognatia en consulta de forma sencilla se coloca al paciente de perfil y se valora la posición del mentón en relación con la línea vertical del maxilar. Para la micrognatia se observa la facies y se relaciona su volumen en relación al volumen facial.
- El cuello corto se puede valorar con una sencilla maniobra que valora la distancia hioides-mandíbula, colocando los últimos cuatro dedos de la mano del explorador (teniendo en cuenta la proporción de ésta con el paciente), con la palma hacia abajo desde la zona del hioides hasta el mentón. Si estos 4 dedos sobresalen de forma evidente, podemos sospechar una distancia hioides-mentón corta.
- Calidad de la mordida. Con la boca cerrada en posición de mordida y separación de los labios que permita ver la posición de ambas arcadas dentarias en contacto.
- Exploración de los grados de Mallampati⁽¹³⁾, escala descrita, inicialmente, para predecir intubación difícil, que posteriormente también se utiliza en el SAHS. Se realiza con el paciente en posición sentada, buena iluminación de la cavidad oral y máxima apertura oral con el paciente sin fonar. Se divide en (Fig. 1):
 - Clase I: pueden verse el paladar blando, las fauces, la úvula y los pilares amigdalares.
 - Clase II: pueden verse el paladar blando, las fauces y úvula parcialmente. La úvula contacta con la base de la lengua.
 - Clase III: pueden verse el paladar blando y la base de la úvula.
 - Clase IV: puede verse únicamente el paladar duro y el resto queda fuera de visión.

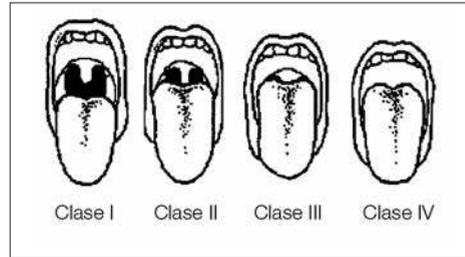


FIGURA 1. Grados de Mallampati. Tomada de 9.

- Exploración nasal. Rinoscopia o endoscopia nasal que debe realizarse por ORL. Deberían remitirse para la misma a aquellos pacientes que refieran dificultad respiratoria nasal y otros síntomas acompañantes (rinorrea, estornudos).

En los niños es muy importante la exploración de las amígdalas, ya que la hipertrofia de las mismas suele ser la causa del SAHS en las tres cuartas partes de los casos en la mayoría de las series y la amigdalectomía mejora el 75% de los mismos.

DIAGNÓSTICO

Polisomnografía

La polisomnografía convencional (PSG) es el método recomendado para realizar el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS⁽¹⁴⁾. Consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y respiratorias que nos permiten evaluar la cantidad y la calidad del sueño, así como identificar los diferentes eventos respiratorios y su repercusión cardiorrespiratoria y neurofisiológica. Además, para reconocer las fases de sueño necesitamos registrar los movimientos oculares y el tono muscular mediante electromiograma (EMG), habitualmente en el mentón. Estos parámetros ayudan a identificar las diferentes fases de sueño en períodos de 30 segundos (llamados épocas) según los criterios internacionalmente aceptados

para la estadificación del sueño humano. Además, la polisomnografía permite registrar los movimientos de las extremidades inferiores y dispone de sensores para determinar la posición corporal.

El estudio de los parámetros respiratorios y cardíacos incluye la monitorización de la saturación de la oxihemoglobina mediante un pulsioxímetro, el registro del esfuerzo respiratorio mediante bandas toracoabdominales y la medida del flujo nasobucal mediante neumotacógrafos o medido con termistores. El termistor es un buen medidor de apneas, pero no es un buen sistema para detectar hiponeas. Para solventar este problema se han desarrollado cánulas nasales que miden el flujo ventilatorio y que permiten identificar los esfuerzos ventilatorios relacionados con “microdespertares” que forman parte del concepto del síndrome de resistencia aumentada de la vía respiratoria. Sin embargo, las cánulas nasales también tienen sus limitaciones. Así, si el paciente abre la boca, el flujo se reduce considerablemente y pueden sobrestimarse las hipopneas. Otra dificultad adicional de las cánulas es la obstrucción nasal de algunos pacientes. Por ello, siempre es necesario estimar el flujo aéreo del paciente durante la vigilia y evaluar el comportamiento de la cánula para un paciente concreto. La combinación de cánula nasal con termistor aporta mejores resultados⁽¹⁵⁾.

El concepto de síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea fue introducido por Guilleminault et al para describir a los sujetos sin apneas ni desaturaciones que presentaban despertares electroencefalográficos (microdespertares) repetidos como consecuencia de un aumento progresivo de la presión intrapleural medida mediante un balón esofágico. Con los modernos sistemas de detección de hipopneas (cánula nasal, bandas de esfuerzo mediante pletismografía, etc.) es controvertido considerar esta en-

idad independiente del SAHS. De hecho, las últimas recomendaciones de la Academia Americana de la Medicina del Sueño incluyen estos eventos dentro del concepto genérico del SAHS⁽¹⁶⁾.

La PSG deberá realizarse en horario nocturno o en el habitual de sueño del sujeto, con un registro no < 6,5 horas y que incluya por lo menos 180 min de sueño. A pesar de los avances tecnológicos y el desarrollo de sistemas digitales, los registros deben ser revisados y analizados manualmente, ya que hasta el momento ningún sistema automático de lectura de sueño ha ofrecido resultados fiables.

Poligrafía respiratoria

La escasez de medios técnicos y humanos para el diagnóstico y el tratamiento del SAHS ha propiciado el empleo de sistemas alternativos o complementarios de la PSG que, aunque tengan una menor precisión diagnóstica, permitan establecer el abordaje de un mayor número de pacientes y, por tanto, aumenten el grado de salud de la población. La poligrafía respiratoria (PR) consiste en el análisis de las variables respiratorias y cardíacas sin evaluar los parámetros neurofisiológicos y es un sistema aceptado como abordaje diagnóstico en SAHS⁽¹⁷⁾. La principal ventaja de la PR es que se trata de un método más simple y barato. Sin embargo, este ahorro es preciso cuantificarlo en cada centro, ya que dependerá del equipo empleado, su validación, el número y la cualificación del personal requerido, la implementación en el centro hospitalario o el domicilio del paciente y la selección de pacientes potencialmente candidatos a PR. En teoría, los pacientes más adecuados son los que tienen una baja probabilidad clínica de SAHS, ya que en su mayoría se podrá descartar la enfermedad, y aquellos otros con una alta probabilidad clínica, en quienes se podrá establecer el diagnóstico con suficiente

grado de certeza. La PSG y la PR son técnicas complementarias y una unidad de sueño completa debe contar con ambos sistemas. Debe tenerse en cuenta que no todas las PR son comparables⁽¹⁸⁾.

El número de canales oscila entre 4 y más de 10. Algunas permiten la visualización en tiempo real y otras no. Además, no es lo mismo su empleo en una unidad de sueño que en el domicilio del paciente. Por ello, su validez diagnóstica no es comparable en todos los equipos. La desventaja más importante de la PR es que no permite evaluar las variables neurofisiológicas. En consecuencia, no se conoce la calidad y la cantidad de sueño, por lo que el número de eventos no puede dividirse por el número de horas de sueño, sino por el tiempo de registro en cama, lo que tiende a infraestimar la severidad del SAHS. Sin embargo, es posible inferir el sueño con la ayuda de otros canales, como el de ronquido, la posición, las bandas de esfuerzo toracoabdominal y la actimetría.

A pesar de la enorme difusión y el empleo generalizado de los equipos de PR, la *American Academy of Sleep Medicine* sostiene que sólo es aceptable el uso vigilado de los equipos de PR para descartar o confirmar el diagnóstico de SAHS y siempre que sea realizado y analizado por personal médico y técnico cualificado y con experiencia en enfermedades del sueño. En el caso de que la prueba sea negativa en pacientes sintomáticos, deben ser remitidos para una PSG convencional.

El Consenso Nacional sobre SAHS establece que la PSG es la prueba de referencia para establecer el diagnóstico del SAHS. La PR se considera una alternativa diagnóstica aceptable en pacientes con baja probabilidad clínica (descartar SAHS) y alta probabilidad clínica (confirmar SAHS). En los pacientes con probabilidad clínica media, sospecha de otros trastornos del sueño, insomnio, depresión-ansiedad o portadores de comorbilidad relevante,

TABLA 4. Medidas terapéuticas en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

1. Medidas higiénico-dietéticas

- Mantener normopeso
- Dormir en decúbito lateral
- Evitar sustancias depresoras de los músculos faríngeos y del centro respiratorio
- Suprimir el hábito tabáquico
- Conseguir buena permeabilidad nasal
- Mantener higiene de sueño adecuada

2. Aplicación de presión positiva por vía nasal

- Continua (CPAP), a dos niveles (BIPAP) y con ajuste automático (APAP)

3. Dispositivos orales

- Retenedores de la lengua
- Prótesis de avance mandibular
- Tubo nasofaríngeo

4. Neuroestimuladores del nervio hipogloso

5. Marcapasos auriculares cardiacos

6. Cirugía

- Traqueotomía
- Cirugía nasal
- Adenoamigdalectomía
- Uvulopalatofaringoplastia
- Glossectomía y linguoplastia
- Osteotomía mandibular sagital inferior y avanzamiento del geniogloso con miotomía y suspensión del hioides
- Osteotomía y avanzamiento maxilomandibular

7. Fármacos

- Estimulantes respiratorios: medroxiprogesterona, tiroxina, acetazolamida, teofilina, antagonistas de los opiáceos, nicotina
- Psicotropos: protriptilina, imipramina, inhibidores de la recaptación de la serotonina
- Otros: antihipertensivos, octreótido, antagonistas del glutamato, modafinil

8. Oxígeno

la prueba recomendable es la PSG. Hay que tener en cuenta que una prueba de sueño negativa (PR o PSG) en presencia de una clínica altamente sugestiva de SAHS es indicación de la realización de una PSG⁽¹⁹⁾.

TRATAMIENTO

En la actualidad y a pesar del avance en el estudio de diferentes aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos del SAHS, se desconoce la etiología exacta del SAHS. Este desconocimiento motiva que el tratamiento del SAHS vaya dirigido, no a la curación del proceso, que sería lo deseable, sino a controlar los factores agravantes de la enfermedad, los síntomas y las consecuencias fisiopatológicas a medio y largo plazo⁽²⁰⁾.

Las posibilidades terapéuticas (Tabla 4) no han experimentado grandes cambios en los últimos años, habiéndose quizás modificado las indicaciones de algunas de las terapias en determinadas situaciones⁽²¹⁾.

Medidas higiénico-dietéticas

Deben indicarse siempre e independientemente del grado de severidad del SAHS. En ocasiones su adecuado cumplimiento será suficiente para el control de los eventos respiratorios durante el sueño y de los síntomas secundarios a los mismos. Otras veces no son suficientes y es necesario aplicar alguna de las otras medidas disponibles. La pérdida de peso controla de forma evidente el número de eventos respiratorios aumentando y disminuyendo el IAH en relación al IMC⁽²²⁾. Se debe indicar al paciente el mantenimiento de un horario de sueño uniforme y con tiempo suficiente moderando el ejercicio físico y la alimentación inmediatamente antes de acostarse. Es fundamental evitar la toma de bebidas alcohólicas y de medicamentos hipnóticos o relajantes por el efecto depresor del centro respiratorio y de la musculatura faríngea.

En aquellos pacientes con producción objetivada de eventos asociados a una postura determinada, generalmente el decúbito supino, pueden utilizarse diferentes artilugios para evitar dicha posición durante el sueño. Con el tiempo y debido al acostumbamiento dejan de ser eficaces por lo que suelen requerir la aplicación de presión positiva en la vía aérea, bien continua o utilizando dispositivos de ajuste automático. Una adecuada permeabilidad nasal y la supresión del tabaco contribuyen a mejorar la resistencia en la vía aérea superior.

Aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)

Es el único método que actualmente se ha mostrado efectivo en la reducción del IAH, normalización de la arquitectura del sueño, supresión de la somnolencia, resolución de las alteraciones neurocognitivas, mejoría de la calidad de vida y disminución de las complicaciones cardiovasculares. Algunos aspectos a valorar en la utilización de la CPAP son los derivados de la adherencia al tratamiento, del modo de establecer la presión y de los criterios de indicación. Generalmente se considera una buena *adherencia al tratamiento* la utilización de la CPAP 4 o más horas por noche en el 70% de las noches de la semana. Se ha demostrado una mayor utilización de la CPAP en pacientes más sintomáticos, atendidos en centros que cuentan con programas de educación y apoyo y cuantos menores efectos secundarios se produzcan y mejor control de los mismos (Tabla 5). Se ha sugerido que el grado de adherencia en el primer mes de utilización del equipo informa sobre su empleo a largo plazo.

En cuanto al *modo de establecer la mejor presión fija*, se han descrito diferentes métodos: manual, mediante polisomnografía convencional⁽²³⁾, polisomnografía diurna tras privación de sueño, estudios partidos: diagnóstico-terapéuticos en la misma

TABLA 5. Efectos secundarios de la Aplicación de Presión Positiva en la Vía Aérea superior.**1. Relacionados con la interfaz**

- Fugas
- Dolor por roce, abrasión por la mascarilla
- Alergia, irritación local
- Claustrofobia
- Conjuntivitis, dolor en los ojos

2. Relacionados con la presión en la vía aérea

- Rinitis, rinorrea, estornudos, sinusitis, epistaxis
- Sequedad
- Cefalea
- Otitis, otalgias
- Deglución de aire, aspiración
- Fugas
- Intolerancia a la presión, dificultad para exhalar el aire, sofocación
- Tinnitus
- Apneas centrales, desaturaciones prolongadas

3. Relacionados con el equipo

- Ruido
- Olor
- Molestias para el conviviente, pérdida de intimidad
- Mantenimiento y limpieza
- Abuso de la rampa
- Fallo en el compresor o en los accesorios

4. Sistémicos

- Ansiedad
- Insomnio
- Dolor de cabeza
- Fatiga, cansancio
- Dolor, molestias torácicas

paciente si bien los resultados validados han sido siempre en pacientes vigilados⁽²⁴⁾. Otros métodos de ajuste de presión empleados han sido la aplicación de diferentes fórmulas que incluyen el IAH, el IMC y el perímetro de cuello.

Los criterios de indicación son motivo de revisión continua dependiendo de los datos que van obteniéndose en los diferentes estudios. Se debe considerar el IAH y los síntomas para definir el grado de severidad de la enfermedad y según éste indicar la utilización de la CPAP. En pacientes sintomáticos y con un IAH ≥ 30 hay unanimidad en la prescripción de la CPAP habiéndose comprobado no sólo la reducción en el IAH sino también el adecuado control de los síntomas. Más contradictoria es la indicación de CPAP en pacientes con sintomatología leve, sin otras enfermedades asociadas y con IA ≥ 30 . En estos casos las indicaciones irían encaminadas al control de las complicaciones tardías especialmente de la hipertensión arterial sistémica y por tanto del incremento de morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares asociadas. De acuerdo a los criterios elaborados por el Consenso Nacional los pacientes con IAH $> 5 < 30$ sin síntomas de SAHS, escala de somnolencia de Epworth menor de 12 y sin comorbilidad asociada deben seguir las medidas higiénico-dietéticas descritas previamente; si presentan síntomas, comorbilidad asociada se considerará la indicación de CPAP. Los pacientes con IAH ≥ 30 iniciarán tratamiento con CPAP. En todos los casos, la decisión terapéutica debe individualizarse considerando la indicación de modo transitorio hasta pasados los primeros tres meses. El conocimiento de nuevos aspectos etiopatogénicos que sitúan al SAHS en un contexto de enfermedad sistémica puede que sea motivo de reconsideración de las indicaciones actuales del uso de CPAP, ampliándose las mismas con el fin de controlar las

noche, registros no vigilados en el laboratorio de sueño o en el domicilio del paciente. Recientemente se están utilizando los equipos de ajuste automático de presión como método de selección de la mejor presión fija; estos registros pueden realizarse en medio hospitalario o en el domicilio del

complicaciones independientemente de la intensidad de los síntomas.

Otros modos de aplicar presión positiva en la vía aérea

Algunos pacientes, además de padecer un SAHS, presentan otras patologías asociadas que afectan al sistema respiratorio, a la "bomba" torácica; en estos pacientes a veces se precisa un control tanto de la obstrucción de la vía aérea superior como de la hipoventilación nocturna secundaria y para ello se utiliza la aplicación de presión positiva diferenciada en inspiración y espiración (BIPAP) que proporciona simultáneamente la presión necesaria para evitar el colapso de la vía aérea superior y el soporte necesario para mantener efectiva la ventilación nocturna. También está indicado el uso de BIPAP en algunos pacientes con SAHS que requieren presiones elevadas. Por último, la utilización de equipos suministradores de presión positiva automática (APAP) puede estar indicada en pacientes en los que se ha demostrado gran variabilidad de las resistencias al flujo aéreo en la vía aérea superior y en SAHS postural. El grado de adherencia al tratamiento no difiere, sin embargo, de forma significativa con los diferentes modos de aplicación de la presión positiva⁽²⁶⁾.

Dispositivos de avance mandibular

De los diferentes dispositivos orales disponibles, aquellos que consiguen avanzar la mandíbula y por tanto aumentar el diámetro de la vía aérea superior son los más empleados actualmente. Son menos efectivos pero mejor tolerados que la CPAP. Están indicados fundamentalmente en roncopatías simples, SAHS leve, intolerancia a la CPAP, necesidad de viajes frecuentes y dificultad de uso de la CPAP. Debe indicarse siempre por un especialista máxilo-facial y objetivar el punto de la obstrucción antes de realizarse el dispositivo. Mejoran los sín-

tomas y en menor proporción se controlan los eventos respiratorios⁽²⁷⁾.

Técnicas quirúrgicas

Su objetivo puede ser: 1. Reducir el contenido mejorando la obstrucción: a) cirugía nasal: polipeptomías, septoplastia, turbinectomía etc.; b) cirugía palatofaríngea; cirugía lingual. Los resultados son variables y la indicación debe individualizarse. 2. Ensamblamiento del continente: cirugía máxilomandibular: son técnicas agresivas reservadas para casos de evidentes alteraciones o de claro rechazo a CPAP desde el inicio. En general la cirugía en el SAHS tiene indicaciones muy seleccionadas, debe precisarse cuidadosamente el tipo y lugar de la obstrucción con resultados variables dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico⁽²⁸⁾.

Oxígeno

Dependiendo del momento en el que se haga el diagnóstico de SAHS y de patología concomitante puede ser necesaria la asociación de oxigenoterapia de modo transitorio o definitivo según el tipo y la evolución de la insuficiencia respiratoria.

Otros tratamientos

Los distintos fármacos utilizados hasta ahora se han mostrado poco efectivos en el control del SAHS al igual que otros métodos estimuladores del nervio hipogloso. Si bien existen algunas publicaciones al respecto no han demostrado aplicabilidad en la práctica clínica^(29,30).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohayon MM. From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. *Sleep Med Rev.* 2008; 12: 129-41.
2. Stradling J. Driving and obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2008; 63: 481-3.
3. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascu-

- lar disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 686-717.
4. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1363-70.
 5. Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.
 6. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med* 1991; 115: 356-369.
 7. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 118-122.
 8. Definición y concepto, fisiopatología, clínica y exploración del SAHS. En: Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol* 2005; 44(1 Supl 4): 12-29.
 9. Lugaresi E, Mondini S, Zucconi M, Montagna P, Cirignotta F. Staging of heavy snorers disease. A proposal. *Bull Europ Physiopath Resp.* 1983; 19: 590-4.
 10. Nieto FK, Young TB, Lind BK, Sahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowith MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.
 11. Chobanian AV, Bakris GJ, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
 12. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
 13. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J.* 1985; 32: 429-34.
 14. Aguirregomoscorta JI, Altube L, Menéndez I, Romani A, Basualdo LV, Vallejo G. Comparison between the 1993 and 2002 Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) for identifying respiratory events in polysomnography tests. *Arch Bronconeumol.* 2005 Dec; 41 (12): 649-53.
 15. BaHammam A. Comparison of nasal prong pressure and thermistor measurements for detecting respiratory events during sleep. *Respiration* 2004; 71: 385-90.
 16. Pillar G, Lavie P. Upper airway in obstructive sleep apnea controversies continue. *J Sleep Res* 2008; 17: 123-4.
 17. Alonso Álvarez M de L, Terán Santos J, Cordero Guevara J, González Martínez M, Rodríguez Pascual L, Viejo Bañuelos JL, Marañón Cabello A. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome: analysis of costs. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 22-8.
 18. Alonso Álvarez Mde L, Terán Santos J, Cordero Guevara J, González Martínez M, Rodríguez Pascual L, Viejo Bañuelos JL, Marañón Cabello A. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome: analysis of costs. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44(1): 22-8.
 19. Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apnea del Sueño. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: (Suppl 4).
 20. Ballard RD. Management of patients with obstructive sleep apnea. *J Fam Pract* 2008; 57(8 Suppl): S24-30.
 21. Barbé F, Monserrat JM, Monasterio C, Mayos M, Díaz de Atauri MJ, Coloma R. Tratamiento del SAHS. Cuando y cómo tratar. *Arch Bronconeumol;* 2002; 38 (S3): 28-33.
 22. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey M, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284 3015-3021.
 23. Kushida CE, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C et al. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2008; 4(2): 157-171.

24. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Aless C, Boechlecke B et al. Standards of Practice Committee of the AASM; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2008 Jan 1; 31(1): 141-7.
25. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: An Update for 2005. *Sleep* 2006; 29(2): 240-243.
26. Ozsancak A, D'Ambrosio C, Hill NS. Nocturnal noninvasive ventilation. *Chest*. 2008; 133: 1275-86.
27. Johal A. A review of the use of mandibular advancement appliances in sleep-disordered breathing. *Dent Update* 2008; 35: 230-5.
28. Won CH, Li KK, Guilleminault C. Surgical treatment of obstructive sleep apnea: upper airway and maxillomandibular surgery. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 193-9.
29. RMorgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boechlecke B, Brown T et al. Standards of Practice Committee of the AASM; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006 1; 29(8): 1031-5.
30. Levitzky MG. Using the pathophysiology of obstructive sleep apnea to teach cardiopulmonary integration. *Adv Physiol Educ* 2008; 32: 196-202.

Capítulo 10

Enfermedades pulmonares intersticiales. Conceptos generales y clasificación

J.J. Jareño Esteban¹, M.J. Linares Asensio²,
J.I. Gaudo Navarro³, A. Sueiro Bendito³

¹Servicio de Neumología. Hospital General de la Defensa. Madrid.

⁴Servicio de Neumología. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid.

³Servicio de Neumología. Hospital Universitario. Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo muy amplio y heterogéneo de entidades que afectan predominantemente a las estructuras alvéolo-intersticiales del pulmón y, a menudo, a las vías respiratorias y a la vasculatura pulmonar, presentando manifestaciones comunes en la clínica, radiología y función respiratoria⁽¹⁻³⁾.

El consenso internacional de la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS) (2002), ha permitido establecer una clasificación uniforme en estas enfermedades basadas en criterios clínicos, radiológicos y anatomopatológicos. Todo ello nos ha permitido disponer de un documento común y de referencia para todos los profesionales que nos ocupamos del estudio de estas enfermedades. Ha sido fundamentalmente entre las neumopatías intersticiales idiopáticas donde quizá se haya obtenido un mayor progreso en el conocimiento de estas enfermedades, al diferenciar entre la fibrosis pulmonar y el resto de neumonías intersticiales idiopáticas que presentan una evolución con menos tendencia a la fibrosis pulmonar⁽⁴⁾.

En este capítulo sobre generalidades y clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales pretendemos que el lector tenga una visión general y de aproximación en esta entidad, acercándole a los últimos avances y progresos alcanzados en los últimos años.

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente no disponemos de información precisa sobre la prevalencia e incidencia de muchos procesos que se manifiestan como EPID. Los estudios epidemiológicos realizados en estas enfermedades son escasos y en general difieren en metodología, definición y clasificación de estas enfermedades por lo que resulta difícil extraer conclusiones.

Entre las EPID, es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) la entidad más frecuentemente diagnosticada, habiéndose descrito una prevalencia estimada de 13-20 casos por 100.000 h. La tendencia de los últimos años ha permitido apreciar un incremento en los datos de incidencia y prevalencia de esta entidad que pueden ser atribuidos a numerosos factores (mejora de las técnicas diagnósticas utilizadas, mayor sen-

sibilidad de los profesionales en el diagnóstico de esta entidad, mayor envejecimiento poblacional, etc.)^(2,4,5).

En nuestro país se han realizado en los últimos años tres estudios epidemiológicos que reflejan las características de estas entidades, en el ámbito nacional (SEPAR) y en algunas comunidades autónomas (Madrid y Andalucía) (Tabla 1).

El estudio epidemiológico más reciente ha sido realizado en la Comunidad de Madrid (Neumomadrid) entre los años (2005-06) y utilizando como referencia el consenso ATS/ERS publicado en 2002. Se realizó en una población de 3.400.000 millones de habitantes, revelando una incidencia de EPID de 3 casos/100.000 h y año, siendo las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) las más frecuentemente observadas (fibrosis pulmonar idiopática [FPI] -29,5%), seguido de sarcoidosis -15,2% y EPID asociada a conectivopatías -13,3%⁽⁶⁾.

El segundo estudio auspiciado por SEPAR (grupo EPID) se realizó en 2004 y tuvo como referencia el ámbito nacional, la incidencia estimada de EPID fue de 7,6 casos/100.000 h y la de FPI, de 1,6/100.000 h⁽⁷⁾.

Finalmente, el tercer estudio se realizó en la Comunidad Autónoma de Andalucía (Estudio RENIA) cuyos datos de incidencia (7,2/100.000 h) se asemejan a los obtenidos en el estudio nacional SEPAR⁽⁸⁾.

En Europa se han realizado estudios epidemiológicos en el Reino Unido (1980), observándose una incidencia de 3-6 casos/100.000 h. Los resultados de un estudio realizado en Finlandia mostraron una prevalencia de 16-18 casos/100.000 h. El estudio realizado en el condado de Bernalillo (Nuevo Méjico, EE.UU) (1990) reveló una tasa de incidencia de 11/100.000 h para los varones y de 7/100.000 h para las mujeres^(9,10).

Podemos, finalmente, concluir que las NII son las EPID más prevalentes y dentro de éstas la FPI es la más frecuente, con una

incidencia estimada en España de 1,6 casos /100.000 h y año⁽⁶⁻⁸⁾ (Fig. 1).

ETIOLOGÍA

Los factores etiológicos involucrados en la EPID son muy variados, actualmente se conocen más de 150 causas diferentes de EPID, pero sólo es posible establecer el diagnóstico etiológico en aproximadamente el 30-40% de los casos.

Existen factores ambientales o exógenos (exposición a sustancias orgánicas, maderas, metales, agentes infecciosos, fármacos, etc.) que están involucrados en la patogénesis de la enfermedad, sin olvidar también factores endógenos, como el reflujo gastroesofágico, la autoinmunidad, etc. Sin embargo, en la mayoría de estas enfermedades desconocemos su etiología, como ocurre con las NII^(2,4) (Fig. 2).

CLASIFICACIÓN

Durante años la falta de una uniformidad internacional en la clasificación de las NII ha llevado a la existencia de confusión en los criterios diagnósticos y la terminología utilizada en la misma. Varios son los factores que han contribuido a la redefinición de estas entidades: 1) la publicación de grandes series de pacientes con NII con documentación anatomopatológica y de su evolución clínica y respuesta al tratamiento; 2) la introducción de la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) y de su uso más generalizado en el estudio de estas enfermedades; 3) la disponibilidad de una cirugía menos invasiva en forma de videotoracoscopia que ha permitido un aumento de las biopsias pulmonares en estos pacientes y 4) el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas y de la fibrosis pulmonar.

Previamente, y conocidos por todos, disponíamos en la pasada década de diversas clasificaciones de NII, como la de Liebow y Carrington en 1969, posteriormente la de

TABLA 1. Epidemiología de la EPID en España.

	EPID-Neumomadrid (2005-06)	Registro SEPAR (2000-01)	RENIA Andalucía (1998-2000)
Nº pacientes	105	511	744
incidencia EPID	3/100.000 h	7,6/100.000 h	7,2/100.000 h
Desconocidas			
Sarcoidosis	16 (15,3%)	76 (15%)	87 (12%)
NII*	46 (43,8%)	215 (42%)	287 (39%)
NOC	8 (7,6%)	(10%)	38 (5,1%)
Conectivopatías	4 (3,8%)	51 (19%)	69 (9,3%)
Histiocitosis X	2 (1,9%)	15 (3%)	6 (8%)
Conocidas			
NH***	1 (1,9%)	34 (7%)	38 (5,1%)
Fármacos + Radioterapia	4 (3,8%)	21 (4%)	
Neumoconiosis	7 (6,6%)	No registradas	55 (7,4%)
Otras	8 (7,6%)	46 (9%)	95 (12,8%)

*: NII (Neumopatías intersticiales idiopáticas). **: NOC (Neumonía organizada criptogenética).
***: NH (Neumonitis por hipersensibilidad).



FIGURA 1. Rx y TC de tórax en paciente con fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Katzenstein (1997) y la de Müller y Colby (1997). Actualmente estas clasificaciones ya no son utilizadas desde la publicación del consenso internacional en enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas en 2002⁽⁴⁾.

El establecimiento de un consenso internacional entre la ERS/ATS (2002) ha permitido definir las manifestaciones clíni-

cas, la anatomía patológica y las características radiológicas de los pacientes con NII. Los objetivos principales de esta declaración de consenso internacional consiste en estandarizar la clasificación de las NII y establecer una terminología común de definiciones y de criterios para su diagnóstico⁽⁴⁾.

Esta nueva clasificación de la NII engloba siete entidades clínicas-radiológicas-

anatomopatológicas: la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la neumonía intersticial no específica (NINE), la neumonía organizada criptogenética (NOC), la neumonía intersticial aguda (NIA), la neumonía intersticial usual (NIU), la neumonía intersticial descamativa (NID), la neumonía intersticial linfoide (NIL) y, finalmente, la enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria (EPID-BR) (Tabla 2).

La característica fundamental de esta nueva clasificación internacional de consenso es en el abordaje multidisciplinar de la misma, presentando un enfoque clínico, radiológico y anatomopatológico integrado en la nueva clasificación, todo ello permite pensar que constituye un marco de trabajo para el futuro del estudio de estas entidades.

La clasificación de las enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas ATS/ERS (2002), comprende las enfermedades de etiología conocida y patologías de origen desconocido. Estas últimas engloban las NII, las enfermedades granulomatosas (por ej., sarcoidosis) y otras formas de enfermedad pulmonar intersticial (EPID), entre las que se incluyen: la linfangioleiomiomatosis (LAM), la enfermedad de células de Langerhans pulmonar - histiocitosis X (HX) y la neumonía eosinofílica (NE). La diferenciación más relevante es la que se establece entre la FPI y otras NII, como la no específica (NINE), neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía intersticial aguda (NIA), la neumonía organizada criptogenética (NOC), la neumonía intersticial linfocítica (NIL) y la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa (BR-EPID)⁽⁴⁾ (Fig. 2).

PATOGENIA

Durante muchos años, se ha considerado que la persistencia de células inflamatorias en el intersticio y los espacios alveolares (alveolitis) era la causa del pro-

TABLA 2. Clasificación de las neumopatías intersticiales según consenso ATS-ERS 2002.

- Neumonías intersticiales idiopáticas
 - Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
 - Neumonía intersticial aguda (NIA)
 - Neumonía intersticial no específica (NINE)
 - Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID)
 - Neumonía intersticial descamativa (NID)
 - Neumonía organizada criptogenética (NOC)
 - Neumonía intersticial linfocítica (NIL)
- De causa conocida o asociadas a entidades bien definidas
 - Asociadas a enfermedades del colágeno
 - Producidas por polvos inorgánicos (neumoconiosis)
 - Producidas por fármacos y radioterapia
 - Causadas por polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas o neumonitis por hipersensibilidad) (AAE-NH)
 - Asociadas a enfermedades hereditarias (enfermedad de Hermansky-Pudlak, etc.)
- Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos
 - Sarcoidosis
 - Proteínosis alveolar
 - Microlitiasis alveolar
 - Linfangioleiomiomatosis
 - Eosinofiliias pulmonares
 - Histiocitosis X (enfermedad de células de Langerhans)
 - Amiloidosis
 - Otras entidades

ceso fibrótico. Sin embargo los tratamientos utilizados para combatir el componente inflamatorio (corticoides, inmunosupresores, citotóxicos) han mostrado escaso beneficio. Recientemente, se ha planteado que la inflamación no desempeña un

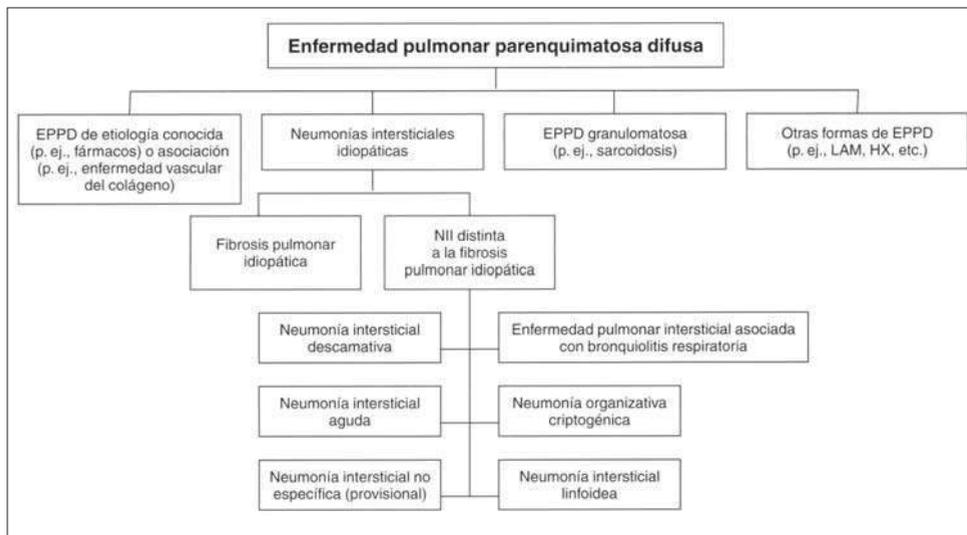


FIGURA 2. Enfermedad pulmonar intersticial difusa de origen conocido e idiopático. Clasificación según normativa ATS-ERS de 2002.

papel muy importante en la patogenia de la FPI, siendo actualmente considerada como una enfermedad “epitelial-fibroblástica”. Han sido postuladas al menos dos vías diferentes para el desarrollo de fibrosis pulmonar: a) la vía inflamatoria, que participa en las EPID asociada al uso de diferentes medicamentos, exposición a agentes ocupacionales y/o ambientales y enfermedades autoinmunitarias, entre otras. Son entidades que comienzan claramente con una base inicial de inflamación y que puede evolucionar hacia una fase tardía de fibrosis, y b) la vía epitelial/fibroblástica, que participa en la patogenia de la FPI. De acuerdo con esta teoría, la lesión y activación epitelial puede desencadenar una respuesta fibrótica sin participación de la inflamación⁽¹¹⁾.

Seguidamente exponemos los resultados de los estudios de investigación realizados en esta entidad^(11,12).

Mecanismos celulares y desregulación molecular

Los mecanismos celulares que intervienen en las EPID son diferentes en enti-

dades con un base inflamatoria celular (sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, etc.), de otras entidades como la fibrosis pulmonar, caracterizada ésta por un proceso anómalo de la remodelación epitelio-mesenquimal con reparación epitelial anómala, incremento del depósito de matriz extracelular, exceso de proliferación fibroblástica y aparición de miofibroblastos. En estos mecanismos patogénicos intervienen factores de crecimiento celular, citoquinas, estrés oxidativo, actividad procoagulante, etc.

Alteración epitelio-mesenquimal y reparación tisular

La lesión del epitelio alveolar pulmonar provoca una activación de neumocitos tipo II, produciéndose células epiteliales tipo I que revisten de nuevo el alvéolo. Si el proceso reparativo tiene éxito, se produce la fagocitosis de las células lesionadas y productos derivados de la fibrina, recuperándose el fenotipo inicial del alvéolo.

En la FPI por mecanismos desconocidos se reproduce una reepitelización anómala del epitelio alveolar, con aumento de

la apoptosis epitelial alveolar y de la síntesis de mediadores profibróticos y rotura de la membrana basal. Se produce proliferación fibroblástica, modificación del fenotipo a miofibroblastos con el depósito excesivo de proteínas de la matriz extracelular (Fig. 3).

Metaloproteinasas

Las metaloproteinasas actúan favoreciendo la homeostasis en la formación de la matriz extracelular, pero a su vez también intervienen en la activación de otros mediadores profibróticos y proinflamatorios. El desequilibrio entre las metaloproteinasas y sus inhibidores están implicados en la remodelación de la matriz extracelular, apoptosis celular, migración celular, etc. En la FPI se produce un incremento de las metaloproteinasas, desconociendo por el momento si su inhibición puede ser eficaz para el tratamiento de la enfermedad.

Citoquinas

En la FPI existe evidencia de que participan en su mecanismo de producción numerosas citoquinas, como son los factores de crecimiento, siendo los más relevantes factor transformador de crecimiento-beta (TGF- β) el factor de crecimiento de las plaquetas, angiotensina II, etc. Actúan modulando la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, la formación de miofibroblastos y la apoptosis de células epiteliales. El conocimiento de su actividad puede permitir desarrollar moléculas que inactiven su acción.

Alteración de la respuesta inmunológica: Th1/Th2

En la FPI existe un desequilibrio en la respuesta inmunológica a favor de la Th2 y de las interleuquinas que median su respuesta, lo cual favorece la fibrosis pulmonar. La respuesta Th1 y las interleuquinas mediadoras parecen reducir la respuesta fibrótica.

Alteración del sistema oxidante-antioxidante

La alteración en el equilibrio oxidante-antioxidante es crucial en la FPI, dado que los radicales libres de oxígeno y nitrógeno pueden inducir apoptosis y síntesis de factores de crecimiento y citoquinas que amplifican la respuesta inflamatoria y fibrótica. Este equilibrio se encuentra alterado en pacientes con FPI, habiéndose demostrado una disminución de los niveles de glutatión en el lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes con FPI. El Estudio IFIGENIA reveló que una terapia basada en azatioprina, prednisona y N-acetilcisteína a dosis altas puede estabilizar la enfermedad, evitando el deterioro funcional respiratorio durante un año de tratamiento.

Genética

El estudio de las alteraciones genéticas ha investigado primordialmente en las enfermedades de etiología desconocida, sobre todo en la sarcoidosis y FPI. La identificación de alteraciones genéticas implicadas en estas enfermedades puede permitir la identificación de dianas moleculares para instaurar estrategias terapéuticas.

La existencia de formas familiares de FPI sustentan la importancia de los factores genéticos en esta enfermedad. Aproximadamente un 2,2-3,7% de las FPI son familiares. Se han identificado mutaciones del gen de la proteína del surfactante C en familias con miembros afectados de NII. Su presencia se relaciona con lesiones en las células epiteliales alveolares, que es la base de la patogenia de la FPI. Se han investigado los polimorfismos genéticos, demostrándose alteraciones de las proteínas A y B del surfactante, del TNF y del receptor 1 del complemento (alteraciones relacionadas con predisposición hacia la enfermedad). Otras, como los polimorfismos del TGF-B, Il-6, receptor tipo II del TNF, se han asociado a progresión de la enfermedad.

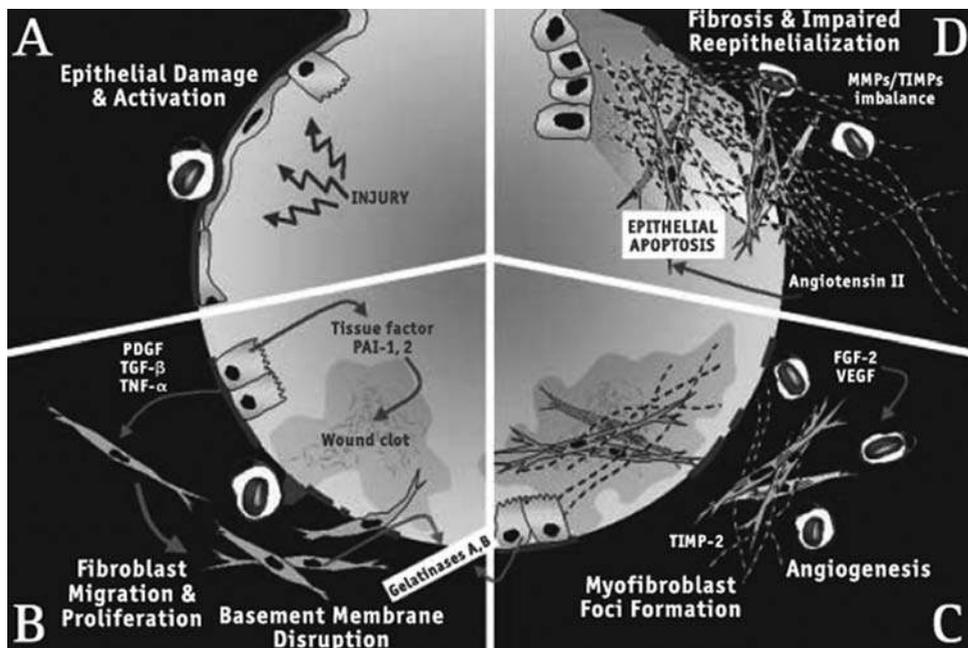


FIGURA 3. Patogenia de la FPI. A) Múltiples agentes dañan las células epiteliales que son activadas, secretando factores de crecimiento que inducen la migración, proliferación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos. B) Las células epiteliales y miofibroblastos producen gelatinasas que aumentan la disrupción de la membrana basal y la migración de fibroblastos-miofibroblastos. C) Existen factores angiogénicos que inducen neovascularización. Los miofibroblastos intersticiales e intracelulares secretan proteínas de la matriz extracelular, principalmente colágeno. Se produce un desequilibrio entre colagenasas intersticiales e inhibidores tisulares de las metaloproteinasas que provocan depósito progresivo de colágeno en la matriz extracelular. D) En la NIU, las señales responsables de la apoptosis de los miofibroblastos parecen estar ausentes aumentando su supervivencia. Los miofibroblastos producen mediadores (angiotensinógeno- angiotensina II) que provocan la muerte de la célula epitelial, impidiendo la reepitelización. *Modificado de Selman A, King TE, Pardo A⁽¹¹⁾.*

Recientemente Selman y cols. han identificado en muestras de tejido pulmonar genes que se expresan en pacientes con FPI, apreciando diferencias con los genes que se expresan en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad.

La FPI es una enfermedad muy compleja con una base poligénica, todo esto dificulta la identificación de los genes diana para instaurar tratamientos efectivos⁽¹²⁾.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Anamnesis

Una correcta anamnesis puede orientar el diagnóstico en un tercio de las EPID.

Para obtener un diagnóstico seguro es vital una detallada evaluación clínica. Esto incluye una historia clínica amplia, una revisión de múltiples sistemas, identificación de toda la medicación o drogas y una detallada revisión de la historia médica, social, familiar y ocupacional, explorando todas las exposiciones ambientales posibles.

Aspectos demográficos

1. Edad y sexo: el sexo es raramente discriminatorio pero algunas enfermedades son más frecuentes en el sexo femenino como, por ejemplo, las EPID asociadas a enfermedades del colágeno, la sarcoido-

sis⁽¹³⁾, la NEC⁽¹⁴⁾ y el LES. La linfangioleiomiomatosis se ve exclusivamente en mujeres. Por el contrario, la FPI y la granulomatosis de células de Langerhans es más frecuente en varones. La edad puede estrechar el diagnóstico diferencial; la sarcoidosis se presenta típicamente entre los 25 y los 45 años (aunque puede afectar a cualquier edad), mientras que la FPI es rara en adultos menores de 50 años. Cuando el cuadro parece FPI y se presenta en menores de 50 años, se debe buscar por una causa específica o asociaciones como, por ejemplo, neumoconiosis, enfermedad del tejido conectivo⁽¹⁵⁾.

2. Antecedentes familiares: una historia familiar puede identificar enfermedades hereditarias, como la fibrosis pulmonar idiopática familiar, la microlitiasis alveolar, la sarcoidosis, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Hermansky-Pudlak, y la enfermedad de Gaucher, etc.
3. Exposición ambiental: laboral, ocupacional, *hobbies*. Una historia detallada ambiental y ocupacional es crítica para la evaluación de las EPID. Debe ser extensa, incluyendo fecha de inicio y duración de la exposición, y estar ordenada cronológicamente. La exposición a agentes orgánicos es causa de alveolitis alérgica extrínseca, y la exposición a agentes inorgánicos, de neumoconiosis.
4. Hábito tabáquico: la neumonía intersticial descamativa (NID), la bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial difusa (BR-EPID) y la granulomatosis de células de Langerhans (histiocitosis X) son propias de fumadores; al contrario ocurre en la sarcoidosis y las alveolitis alérgicas extrínsecas.
5. Fármacos: son causa de EPID. Debe anotarse todos los que se toman o se han tomado, su dosis y la duración.
6. Radioterapia torácica: puede ser causa de EPID.
7. Enfermedades sistémicas asociadas a EPID.

Clínica

Establecimiento de los síntomas pulmonares

Hay que tener en cuenta, además de la clínica respiratoria en sí, la forma de presentación de los síntomas, la duración de los mismos, la forma de progresión, la asociación de síntomas extratorácicos y los de tipo constitucional.

Los síntomas más frecuentes son la disnea de esfuerzo y la tos. El síntoma cardinal es la disnea de esfuerzo progresiva, que suele asociarse a alteraciones en la radiografía de tórax. No obstante, los pacientes pueden presentar disnea con radiografía de tórax normal, o bien estar asintomáticos y descubrirse la enfermedad por un estudio radiológico realizado por otro motivo. La tos suele ser seca, pudiendo ser productiva y purulenta en el último estadio de la EPID o en la fibrosis pulmonar avanzada por asociar bronquiectasias de tracción. La hemoptisis es rara, pero puede observarse en linfangioleiomiomatosis, y también es sugestiva de síndrome de hemorragia alveolar difusa (SHAD) tanto por capilaritis pulmonar como por vasculitis. La ausencia de hemoptisis no excluye la HAD (especialmente, la crónica) u otras condiciones subyacentes que se asocien con hemorragia microscópica como, por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico (LES).

El dolor torácico, subesternal o pleurítico, es infrecuente; orienta la posibilidad de neumotórax, que es visto frecuentemente en pacientes con linfangioleiomiomatosis (LAM), granulomatosis de células de Langerhans pulmonar (o histiocitosis X), y en la neurofibromatosis. La pleuritis puede verse en las enfermedades asociadas al colágeno, como el LES.

En cuanto a la forma de presentación, los síntomas agudos (de días o pocas semanas), tos, disnea y fiebre deben descartar una enfermedad infecciosa, que en su ausencia indican como posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial difusa

(EPID, la neumonía organizada criptogénica (NOC), neumonía intersticial aguda (NIA), neumonía eosinófila aguda (NEA), afectación pulmonar por drogas y neumonitis por hipersensibilidad aguda (NIH). Los síntomas agudos que progresan rápidamente a fracaso respiratorio probablemente se deban a NIA o NEA. Una presentación subaguda de los síntomas (semanas o meses) incluye la NOC, la NIH aguda/subaguda, la neumonía eosinófila crónica (NEC), la enfermedad pulmonar intersticial inducida por drogas y la asociada a enfermedad del tejido conectivo. La presentación crónica de los síntomas (meses o años) usualmente indican fibrosis pulmonar idiopática (FPI), neumonía intersticial no específica (NINE) de variedad fibrótica, la NH crónica, enfermedad pulmonar ocupacional crónica (por ej., asbestosis) y asociada a enfermedad del tejido conectivo.

La tasa de progresión de la enfermedad es igualmente importante, que en pacientes con FPI, granulomatosis pulmonar de células de Langerhans (GCL) y EPID asociada a enfermedad del colágeno se presentan de forma insidiosa.

Exploración física

Normalmente no es específica en pacientes con EPID. Los signos más relevantes son los crepitantes secos bibasales y las acropaquías, aunque pueden no presentarse en todas. Pueden existir sibilancias en las eosinofiliias pulmonares y en las neumonitis por hipersensibilidad. La hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale crónico* pueden aparecer a medida que la EPID progresa, apareciendo en el 70% de los pacientes, y son la causa de muerte en el 30% de los casos⁽¹⁶⁾. Además, cada tipo de EPID tiene signos típicos que orientan al diagnóstico (Tabla 3)⁽⁴⁾.

Síntomas extrapulmonares

Varios síntomas extrapulmonares pueden dar las claves del diagnóstico de la en-

TABLA 3. Afectación sistémica en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID).

- Afectación cutánea
 - Eritema nudoso: sarcoidosis, enfermedades del colágeno
 - Neurofibromas y manchas café con leche: neurofibromatosis
 - Nódulos subcutáneos: artritis reumatoidea, neurofibromatosis, sarcoidosis
 - Exantema heliotropo: dermatomiositis
 - Albinismo: síndrome de Hermansky-Pudlak
- Afectación ocular
 - Escleritis: lupus, esclerodermia, sarcoidosis
 - Queratoconjuntivitis seca: síndrome de Sjögren
 - Uveítis: sarcoidosis
 - Aumento de glándula lagrimal: sarcoidosis
- Afectación musculoesquelética
 - Miositis: enfermedad del colágeno
 - Artritis: sarcoidosis, enfermedades del colágeno
 - Afectación ósea: histiocitosis X, sarcoidosis
- Afectación neurológica
 - Sarcoidosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, enfermedades del colágeno
- Afectación renal
 - Angiolipomas: linfangioleiomiomatosis
 - Síndrome nefrótico: amiloidosis, lupus
 - Glomerulonefritis: enfermedades del colágeno
- Afectación digestiva
 - Hepatoesplenomegalia: sarcoidosis, histiocitosis X, enfermedades del colágeno, amiloidosis
 - Diarrea crónica: enfermedad inflamatoria intestinal
 - Disfagia: esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis
- Afectación cardiaca
 - Miocardio: sarcoidosis
 - Pericardio: enfermedades del colágeno
- Afectación endocrina
 - Diabetes insípida: sarcoidosis, histiocitosis X

fermedad. En la tabla 1 pueden verse los distintos síntomas clínicos que pueden estar presentes en las diferentes enfermedades con EPID⁽⁴⁾.

Análisis sanguíneos

Los hallazgos en los análisis sanguíneos tienen interés en el diagnóstico de algunas EPID (Tabla 4)⁽¹⁷⁾. Los análisis sanguíneos que deben efectuarse dependerán de la orientación diagnóstica. Deben realizarse hemograma, VSG, bioquímica sanguínea con perfil hepático, creatinina, iones, calcemia, calciuria, precipitinas, PPD y panel inmunológico. La práctica de otras exploraciones (examen ocular, electrocardiograma, entre otras) dependerá de las manifestaciones clínicas y de los hallazgos de la radiografía de tórax y de los análisis sanguíneos.

Pruebas de función pulmonar

Deben incluir espirometría con prueba broncodilatadora, volúmenes pulmonares estáticos, la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLco), gasometría y test de ejercicio. Se correlacionan con el grado de desestructuración del parénquima pulmonar, aunque no pueden distinguir entre alteraciones ocasionadas por alveolitis o por fibrosis ni diagnosticar una EPID específica, pero las pruebas de función pulmonar tienen una importante aplicación, pues son útiles para establecer el diagnóstico, el grado de severidad de la enfermedad, orientar el pronóstico, y para evaluar la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad.

En general, la exploración funcional puede ser absolutamente normal en reposo en las fases iniciales, y estar muy alterada en las EPID muy evolucionadas^(17,18). En cuanto al diagnóstico, dado que puede existir una disociación clínico-radiológica y funcional (alteración funcional precediendo a alteración radiológica en el 10-15% de las EPID, o gran alteración radiológica y escasa funcional), las pruebas de función pul-

monar deben evaluarse de forma conjunta con los datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos y por tanto una exploración funcional pulmonar normal, no excluye el diagnóstico de EPID.

La EPID presenta característicamente un patrón restrictivo con disminución de los volúmenes (CPT, CFR, VR, FEV1 y FVC) con una relación FEV1/VC normal o aumentada y disminución de la DLco, hipoxemia y aumento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno durante el ejercicio. La reducción de los volúmenes puede estar acentuada por la pérdida de fuerza de los músculos respiratorios, que también determinan un patrón restrictivo, y pueden orientar a EPID secundarias a conectivopatías, uso de esteroides o malnutrición dentro del contexto de las EPID; las mediciones de las presiones inspiratorias y espiratorias ayudarán al diagnóstico con disminución de la presión inspiratoria máxima⁽¹⁹⁾. Un patrón mixto restrictivo y obstructivo (FEV1/VC disminuida con elevación del RV, o una prueba broncodilatadora significativa) sin existencia de enfisema sugiere sarcoidosis, neumonías por hipersensibilidad, bronquiolitis respiratoria asociada a EPID (BR/EPID), granulomatosis de células gigantes (HX), linfangioleiomiomatosis y EPID asociadas a asma (NEC, SCS). En las EPID asociadas a enfisema, la FVC y los volúmenes pulmonares son normales. Un defecto obstructivo sin restricción significativa sugiere bronquiolitis obliterativa sin neumonía organizada y bronquiolitis constrictiva⁽¹⁹⁾.

La DLco está disminuida y es uno de los indicadores más sensibles de la EPID con KCO normal o moderadamente baja. Cuando desciende desproporcionadamente respecto a otros test, indica que existe enfermedad vascular concomitante, como esclerodermia, síndrome de CREST, y puede verse ocasionalmente en la proteinosis alveolar, en la histiocitosis X y en la linfangioleiomiomatosis⁽¹⁹⁾.

TABLA 4. Análisis sanguíneos en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID).

Alteración analítica	Enfermedad
Eosinofilia	Eosinofilia pulmonares
Aumento de la lactatodeshidrogenasa	Proteinosis alveolar y otras EPID
Hiper calciuria, hipercalcemia	Sarcoidosis
Enzimas musculares/(CPK, aldolasa)	Dermatomiositis/polimiositis
Anticuerpo anti-Jo-1	Dermatomiositis/polimiositis
Factor reumatoide	Artritis reumatoidea
Anticuerpos antitissulares	Lupus eritematoso sistémico
Anticuerpos anti-ENA, Scl-70, anticentrómero	Esclerosis sistémica
Precipitinas séricas	Alveolitis alérgicas extrínsecas

La gasometría arterial presenta aumento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno con moderada hipocapnia; sólo en las fases avanzadas y finales de la enfermedad aparecen hipoxemia arterial evidente e hipercapnia, respectivamente.

Es característica la limitación al esfuerzo por disnea asociada a hipoxemia por ejercicio. Las pruebas de esfuerzo cardiorespiratorias en las EPID tienen valor en la investigación pero su valor en la práctica clínica ha sido debatido y no están incluidas en el estudio de rutina de los pacientes con EPID; su valor diagnóstico se limita para la detección de la enfermedad en pacientes con disnea y exploración radiológica y funcional respiratoria normales⁽¹⁷⁾. El test de la marcha de 6 minutos con oximetría, que es una prueba no invasiva y relativamente barata, puede ayudar a establecer el grado de severidad de la EPID, la necesidad de oxígeno suplementario y el curso de la enfermedad⁽²⁰⁻²²⁾.

Radiología

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax constituye a menudo la primera pista para la detección de la EPID pues el 90% de los pacientes presentan alteraciones al diagnóstico, y sigue siendo un método clave tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento de la misma. Se debe hacer un esfuerzo para obtener las radiografías previas para valo-

rar, el inicio de la enfermedad, la cronicidad y el grado de progresión o estabilidad. Los distintos patrones radiográficos, teniendo en cuenta la localización, extensión y la presencia de otras anomalías pueden orientar el diagnóstico (Tabla 5).

TAC torácica

La tomografía axial computerizada (TACAR) torácica es más sensible que la radiografía de tórax; debe realizarse siempre pues permite la detección de la EPID en caso de radiografía de tórax normal y la valoración de la extensión de la misma, así como su naturaleza, ya que las imágenes reticulares son indicativas de fibrosis y las de vidrio deslustrado lo son de inflamación (no obstante, cuando las de vidrio deslustrado se acompañan de imágenes reticulares pueden representar conglomerados de fibrosis y no inflamación). Los hallazgos de éste en la FPI, la histiocitosis X, la linfangioleiomiomatosis y la asbestosis son consideradas como criterio diagnóstico. En otras entidades clínicas (NOC, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, proteinosis alveolar) los hallazgos de la TACAR, pueden orientar el diagnóstico.

La TACAR debe realizarse siempre que sea posible antes de la fibrobroncoscopia, pues permite seleccionar el lugar adecuado para la práctica del lavado broncoalveolar (LBA) y las biopsias transbronquiales (BTB) y quirúrgica.

TABLA 5. Alteraciones de la radiografía de tórax en las EPID.

- EPID que pueden cursar con patrón alveolar
 - Neumonía intersticial aguda, Neumonía intersticial no específica, Neumonía intersticial descamativa, Neumonía organizada criptogénica, Neumonía intersticial linfocítica, Proteinosis alveolar, alveolitis alérgicas extrínsecas, eosinofilia pulmonares
- Volumen pulmonar disminuido
 - FPI, EPID asociadas a enfermedades del colágeno, neumonitis por hipersensibilidad crónica, asbestosis, neumonía intersticial no específica, neumonía eosinófila crónica
- Afectación predominante de los campos pulmonares inferiores
 - Fibrosis pulmonar idiopática
 - EPID asociadas a enfermedades del colágeno
 - Neumonía intersticial no específica
 - Asbestosis
- Afectación predominante de los campos pulmonares superiores
 - Silicosis
 - Alveolitis alérgicas extrínsecas
 - Sarcoidosis
 - Histiocitosis X
 - Neumonía eosinófila
- Adenopatías hiliares o mediastínicas
 - Frecuentes: sarcoidosis
 - Infrecuentes: neumonía intersticial linfocítica, amiloidosis
 - Calcificadas en cáscara de huevo: silicosis, sarcoidosis
- Derrame y/o engrosamiento pleural
 - Linfangioleiomiomatosis
 - Neumonitis por fármacos (nitrofurantoína)
 - Sarcoidosis
 - Neumonitis por radioterapia
 - Enfermedades del colágeno (excluyendo la dermatomiositis)
 - Asbestosis (engrosamientos y placas pleurales, derrame pleural)
- Tamaño de los campos pulmonares normal o aumentado
 - Histiocitosis X
 - Linfangioleiomiomatosis
 - Enfisema pulmonar asociado
 - Sarcoidosis
 - Alveolitis alérgicas extrínsecas
 - Neurofibromatosis
- Líneas B de Kerley
 - Linfangioleiomiomatosis
- Neumotórax
 - Histiocitosis X
 - Linfangioleiomiomatosis
- Calcinosis subcutánea
 - Esclerosis sistémica
 - Dermatomiositis

Adaptado de Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Grupo de trabajo de la SEPAR. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Ed Doyma. S.L Barcelona. 2002 y Clinical evaluation. Yang S, Raghu G. En: Costabel U, du Bois RM, Egan JJ (eds.) Diffuse parenchymal lung disease. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2007, vol 36, pp 22-2.

Broncoscopia

La broncoscopia con las técnicas de LBA y la BTB pueden establecer un diagnóstico en algunos pacientes aunque no lo puede hacer en las neumonías intersticiales idiopáticas y en la mayoría de las otras etiologías, pero puede orientar el diagnóstico y descartar otros procesos. Debería realizarse siempre.

Lavado broncoalveolar

Es de gran interés en la valoración diagnóstica de las EPID, el análisis celular e in-

munocitoquímico del LBA así como el mineralógico (para las neumoconiosis). El LBA puede evitar la necesidad de practicar una biopsia pulmonar en algunas EPID, aunque en la mayoría de los casos el valor diagnóstico es orientativo (Tabla 6)⁽⁴⁾.

Biopsia transbronquial

El diagnóstico definitivo y específico de las EPID requiere en muchos casos el análisis histológico del parénquima pulmonar. La biopsia transbronquial mediante fibro-

TABLA 6. Valor clínico del lavado broncoalveolar en las EPID.

- **Enfermedades en las que posee un valor diagnóstico**
 - Proteinosis alveolar
 - Material proteináceo PAS positivo y alción *blue* negativo
 - Cuerpos lamelares en microscopia electrónica
 - Histiocitosis X
 - Células CD1 [+]²³ > 5%,
 - Gránulos de Birbeck en microscopia electrónica
 - Eosinofilia pulmonares
 - Eosinofilia
- **Enfermedades en las que posee un valor orientativo**
 - Sarcoidosis
 - Linfocitosis,
 - Cociente linfocitos T CD4+/CD8+ > 3,5
 - Alveolitis alérgicas extrínsecas
 - Linfocitosis, mastocitosis
 - Inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+
 - Linfocitos con fenotipo CD3 [+]/CD8[+]/CD56 [+]/CD57[+]/CD16 [-]
 - Fibrosis pulmonar idiopática
 - Neutrofilia con o sin eosinofilia
 - Asbestosis
 - Neutrofilia con o sin eosinofilia, cuerpos de asbesto
 - Neumonitis inducida por fármacos
 - Fórmula variable
 - Inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+
 - Neumonía organizada criptogénica
 - Linfocitosis con moderada neutrofilia/eosinofilia
 - Inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+
 - Neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis BR/EPID
 - Macrófagos pigmentados

broncoscopia puede permitir el diagnóstico de varias EPID como sarcoidosis, alveolitis alérgicas extrínsecas, histiocitosis X,

amiloidosis, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar, NOC, eosinofilia pulmonares y algunas neumoconiosis. En cambio no, es rentable para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas (excepto la NOC, que requiere un cuadro clinicorradiológico compatible y la demostración histológica de neumonía organizada en las muestras de biopsia transbronquial o quirúrgica; además, en este contexto los hallazgos del LBA ayudan a establecer el diagnóstico). El hallazgo del parénquima pulmonar normal no descarta la presencia de EPID.

Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar abierta por videotoracoscopia o minitoracotomía está indicada en todos los casos con EPID sin diagnóstico específico tras todas las exploraciones previas realizadas a menos que exista contraindicación^(23,24). Debe valorarse en cada caso particular el estado clínico del paciente y las ventajas que pueda implicar desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Deben obtenerse muestras de al menos dos lóbulos diferentes, una con aspecto macroscópico patológico y otra de aspecto normal. La biopsia pulmonar quirúrgica se requiere para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas a excepción de la NOC que puede ser diagnosticada con una biopsia transbronquial y cuadro clínico-radiológico compatible. La FPI requiere para el diagnóstico definitivo, de la presencia de un cuadro histológico de NIU pero, en caso de no disponer de biopsias pulmonares, se han establecido unos criterios que permiten el diagnóstico con una sensibilidad superior al 90% (Tabla 7)^(4,25) pero el diagnóstico de la FPI es un diagnóstico clínico-radiológico dado que el hallazgo de neumonía intersticial usual en la biopsia pulmonar no es sinónimo de FPI, y no implica neumonía intersticial usual idiopática sino que se deben descartar otras etiologías, como las

TABLA 7. Criterios diagnósticos de la fibrosis pulmonar idiopática.

En pacientes con la presencia de neumonía intersticial usual en la biopsia pulmonar, deben cumplirse los siguientes criterios:

- Exclusión de otras causas conocidas de EPID
- Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases; aumento de $(A-a)O_2$ en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLco
- Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TACAR

En los pacientes sin biopsia pulmonar, deben cumplirse los siguientes 4 criterios mayores y 3 de los menores:

- Criterios mayores
 - Exclusión de otras causas conocidas de EPID
 - Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y alteración del intercambio de gases; aumento de $(A-a)O_2$ en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLco
 - Alteraciones típicas de la enfermedad en la TACAR
 - Ausencia de alteraciones en la biopsia transbronquial o en el lavado broncoalveolar que indiquen un diagnóstico alternativo
- Criterios menores
 - Edad superior a los 50 años
 - Disnea de esfuerzo de comienzo insidioso, no explicada por otra causa
 - Duración de los síntomas superior a 3 meses
 - Estertores crepitantes bibasales, inspiratorios y persistentes

EPID: enfermedades pulmonares intersticiales difusas; $(A-a)O_2$: gradiente alveoloarterial de O_2 ; DLCO: capacidad de transferencia pulmonar de CO; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

enfermedades del colágeno, las EPID por fármacos, las alveolitis alérgicas extrínsecas, la asbestosis o el síndrome de Hermansky Pudlak.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

El algoritmo diagnóstico está representado en la figura 4. En los casos en que no se haya establecido el diagnóstico, debe practicarse siempre que sea posible la biopsia pulmonar abierta.

CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO DE LA FPI

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), conocida también como alveolitis fibrosante criptogénica (AFC), es una enfermedad grave y progresiva de etiología desconocida, con una supervivencia media de dos a

cuatro años desde el diagnóstico, permaneciendo vivos el 20% de los pacientes a los 5 años, en ausencia de tratamiento^(26,27).

Hasta la fecha no existe ninguna terapia que haya mostrado beneficios reales sobre la historia natural de la enfermedad. El clásico tratamiento antiinflamatorio con glucocorticoides y/o agentes inmunosupresores/citotóxicos se ha mostrado ineficaz, a pesar de prescribirse frecuentemente, si bien no cuenta con una demostración fehaciente de su eficacia. El actual papel central que desempeña la “reparación aberrante” de la lesión ocasionada tras un daño pulmonar recurrente ha sustituido la tradicional hipótesis patogénica previa de considerar esta enfermedad como una simple enfermedad inflamatoria crónica⁽²⁸⁾. A pesar de ello, en la FPI se han identificado en

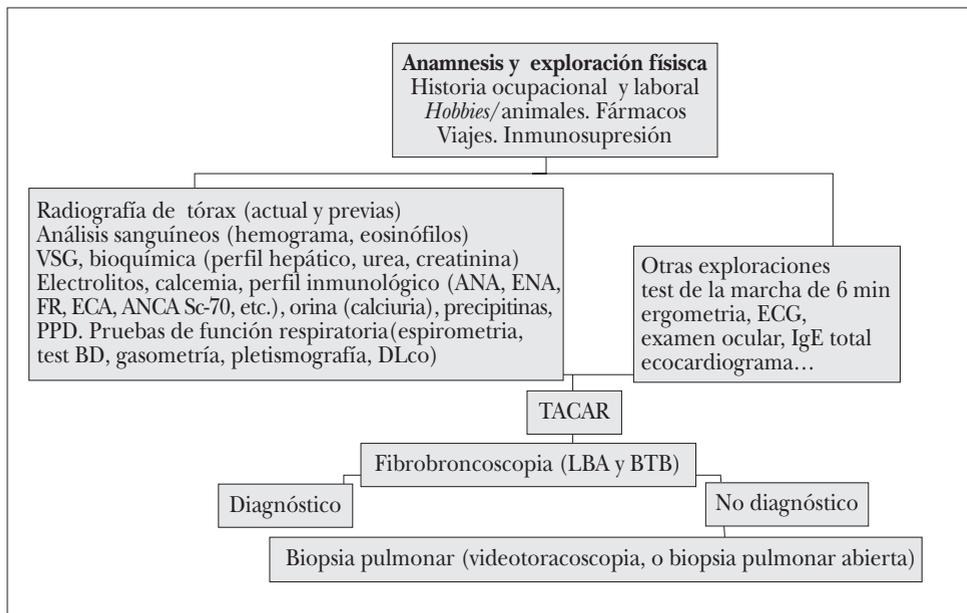


FIGURA 4. Algoritmo diagnóstico de las EPID.

torno a un 20% por ciento de casos que responden a tratamiento antiinflamatorio con glucocorticoides. Este subgrupo se ha clasificado finalmente como neumonía intersticial no específica (NINE) ^(29,30).

En la actualidad se desarrollan varios ensayos terapéuticos con medicamentos que tienen como diana principal a la proliferación fibroblástica. Estos incluyen entre otros al interferón-gamma-1 β , pirfenidona, bosentan (antagonista del receptor de la endotelina-1) y al imatinib (inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas). Estas estrategias se dirigen a favorecer la reepitelización alveolar correcta, y a actuar sobre los focos de fibroblastos/miofibroblastos –que desempeñan un papel clave en el desarrollo de la FPI– ⁽³¹⁻³³⁾. Por otra parte, nuevas aproximaciones, como la terapia génica y de células madre –intentando, por ejemplo, trasplantar neumocitos de tipo II por vía intratraqueal o diferenciar neumocitos tipo II a partir de células madre adultas– definen un futuro esperanzador,

en un panorama por el momento desalentador ^(34,35).

En la actualidad existen numerosas cuestiones que plantean controversias respecto a la aproximación terapéutica de la FPI: ¿qué pacientes deberían ser tratados?; ¿cuándo se debería comenzar la terapia?; ¿cuál sería la mejor terapia?; ¿cómo controlar más eficazmente la respuesta al tratamiento? ^(36,37).

Se requiere un cuidadoso análisis de cada paciente, sopesando los posibles riesgos y beneficios de iniciar un tratamiento, y teniendo muy presente posibles comorbilidades. A fecha de hoy, no existen criterios estrictos para iniciar o retirar un tratamiento, si bien algunos autores definen un perfil de mayor fracaso pre-tratamiento: género, masculino; disnea, moderada a severa con el ejercicio; historia de tabaquismo severo; moderada a severa alteración de la función pulmonar en el momento de la presentación; predominio neutrofílico en lavado broncoalveolar (LBA) y un predominio de imágenes en panal de abeja en el TACAR.

Como contrapartida, los pacientes con uno o más de las siguientes características parecen tener una supervivencia más favorable, que justificaría iniciar una terapia más agresiva (Tabla 8).

Debido a que la tasa de progresión de la enfermedad es variable, algunos autores sugieren documentar el grado de evolución de la fibrosis antes de iniciar un tratamiento. Datos obtenidos de la rama procedente del placebo de los principales ensayos clínicos realizados, sugieren que la tasa de disminución de la FVC entre los pacientes no tratados es de aproximadamente 150 a 200 ml por año⁽¹⁹⁾. Existen, por otra parte, pruebas cada vez más concluyentes sobre una mayor respuesta al tratamiento en las fases más tempranas de la enfermedad.

El tratamiento ha de suspenderse generalmente tras haber realizado una terapia de prueba adecuada (normalmente, de tres a seis meses, si no existe una clara mejoría, o bien si han aparecido efectos secundarios graves.

No hay datos suficientes para hacer recomendaciones de tratamiento definitivo. No obstante, el ominoso pronóstico de la enfermedad, y las ocasionales respuestas beneficiosas en algunos pacientes justifican la terapia "estándar" de combinación con prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína (NAC).

Además, en pacientes seleccionados puede contemplarse la participación en ensayos clínicos controlados disponibles (bosentan, pirfenidona, anticoagulación, etanercept, etc.), pero no hay pruebas suficientes para recomendar su uso general en estos momentos. Además, ha de incluirse la rehabilitación pulmonar y la oxigenoterapia en el tratamiento integral de estos pacientes⁽³⁸⁾.

También todos los pacientes candidatos deben ser referidos para evaluación de trasplante pulmonar en el momento del diagnóstico.

La evaluación de la respuesta a la terapia se realiza desde los tres hasta los seis meses tras su inicio. Una respuesta favorable al tratamiento se ha definido por una serie de parámetros (Tabla 9).

Los pacientes con FPI admitidos a las unidades de cuidados intensivos se encuentran en mayor riesgo de mortalidad de lo esperado, sobre la base de su mayor gravedad de la enfermedad, según la evaluación de la puntuación APACHE. Puede observarse una respuesta inicial favorable, pero habitualmente no constatable a largo plazo.

La duración del tratamiento es desconocida, aunque por lo general ha de continuarse durante al menos un año, si bien algunos autores sugieren que dos años de tratamiento podría ser más eficaz en el mantenimiento de la remisión, y algunos escasos respondedores serían subsidiarios de dosis bajas de tratamiento indefinido.

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides son inmunosupresores encaminados a reducir al mínimo la progresión de la inflamación a la fibrosis, y representan los agentes más comúnmente utilizados en la FPI. No ha habido ensayos controlados utilizando glucocorticoides solos, y se desaconseja su uso como monoterapia.

La dosis óptima de los glucocorticoides es desconocida, basándose en la situación de severidad clínica:

- a. **Enfermedad progresiva crónica.** Cuando se utiliza en combinación con azatioprina y N-acetilcisteína, la dosis inicial habitual de prednisona (o una dosis equivalente de prednisolona) es de 0,5 mg/kg al día, como una única dosis oral diaria (basada en el peso corporal ideal del paciente, y no superior a 100 mg/día). Esta dosis se mantiene durante aproximadamente 8 semanas, momento en el cual el paciente ha de ser reevaluado. Si la situación del pa-

TABLA 8. Perfil de paciente “respondedor” al tratamiento en la FPI (grado de recomendación 2B).

- Pacientes jóvenes (edad \leq 50 años)
- Período sintomático (\leq 1 año) antes del inicio del tratamiento
- Estadios más precoces con menos disnea, función pulmonar normal y ausencia de desaturación arterial de oxígeno ($<$ 88%) en el test de 6 minutos marcha
- Escasa afectación radiológica parenquimatosa

TABLA 9. Criterios de respuesta favorable/desfavorable al tratamiento en la FPI.

- Una disminución en los síntomas, en especial la disnea y la tos
- Una reducción de las normalidades radiográficas
- mejoría funcional respiratoria definida por un aumento del 25% en la CPT o CVF, un 40% en la DLCO, o una reducción o normalización de la desaturación de oxígeno durante el ejercicio

Las siguientes situaciones indican el fracaso de la terapia:

- Una disminución de la CPT o CVF, del 10% ó superior
- Empeoramiento de las opacidades radiográficas, especialmente con el desarrollo de áreas en panal de abeja (*honeycombing*) o signos de hipertensión pulmonar
- Disminución del intercambio gaseoso en reposo o con ejercicio

ciente se considera como de estabilidad o mejoría tras ser reevaluado, se disminuye la dosis a 0,4 mg/kg por día y luego 0,3 mg/kg por día, un mes más tarde. Si el paciente continúa una situación favorable, la dosis se reducirá progresivamente durante cuatro meses, a razón de 6 a 10 mg al día. Esta dosis se mantiene durante el tiempo que se considere la necesidad de tratamiento.

- b. Enfermedad aguda o rápidamente progresiva.** Definida como la progresión clínica de seis a ocho semanas previas a la presentación. Se utilizará en estas situaciones un pulso intravenoso de tres a cinco días de glucocorticoides (por ej., metilprednisolona a una dosis de 250 mg por vía intravenosa cada seis horas), regresando a las dosis expuestas con anterioridad, de producirse favorable respuesta clínica.

Otro esquema que también se ha utilizado, especialmente en pacientes con enfermedad agresiva, es la terapia intermitente de pulsos, administrando metilprednisolona por vía intravenosa (2 g una vez a la semana) más prednisona oral (0,25 mg/kg por día), con resultados no satisfactorios en todos los pacientes.

Los efectos secundarios de los glucocorticoides se hallan casi universalmente durante la terapia prolongada, como insomnio, aumento de peso, hipertensión, hiperglucemia, cataratas, glaucoma, ansiedad, depresión, osteoporosis, miopatía e infección, entre muchos otros.

Los pacientes con Mantoux positivo, y que van a recibir más de 15 mg de prednisona al día durante más de tres semanas, han de recibir quimioprofilaxis con isoniazida. Además, la profilaxis de *Pneumocystis jiroveci* en pacientes subsidiarios de

dosis moderadas a altas de glucocorticoides (por ej., 20 mg de prednisona diaria y superiores) se sugiere por algunos expertos⁽³⁹⁾.

INMUNOSUPRESORES

Los fármacos inmunosupresores, particularmente la azatioprina y la ciclofosfamida, han sido los fármacos más comúnmente empleados de segunda línea en pacientes no respondedores a glucocorticoides.

a. Azatioprina. Suele utilizarse junto a dosis bajas de glucocorticoides, en pacientes que no son candidatos para uno de los nuevos ensayos clínicos controlados. En un ensayo doble-ciego y controlado previo, 27 pacientes fueron asignados al azar a recibir prednisona y azatioprina o prednisona más placebo, y fueron seguidos durante nueve años. Después de un año, los pacientes tratados con azatioprina más prednisona tenían una mejor función pulmonar, medida por el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (PAaO₂), capacidad vital, difusión de monóxido de carbono (DLCO), si bien todo ello con diferencias no estadísticamente significativas. Además hubo una disminución de la mortalidad en los pacientes que recibieron azatioprina (43 *versus* 77%), pero también sin hallarse significación estadística.

Se recomienda utilizar una dosis de 2 a 3 mg/kg/día, administrada por vía oral en una dosis única. La dosificación debe comenzar en 25 a 50 mg/día, y aumentarse gradualmente, en incrementos de 25 mg cada 7 a 14 días, hasta la dosis máxima alcanzada que, al igual que con ciclofosfamida, no deberá exceder de 150 mg/día.

Los efectos secundarios más comunes de la azatioprina incluyen clínica gastrointestinal –náuseas, vómitos, y diarrea principalmente–. La toxicidad se

vincula principalmente con la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), cuya actividad debiera ser valorada antes de iniciarse⁽⁴⁰⁾.

Por otra parte, la hepatitis grave es rara, y puede producir también depresión de todas las líneas celulares hematológicas.

b. Ciclofosfamida. Raramente se usa la ciclofosfamida a causa de su toxicidad y la falta de beneficio demostrado. Algunas series pequeñas sugieren que la ciclofosfamida (por lo general, administrada junto con dosis bajas de glucocorticoides), puede ser beneficiosa en el tratamiento de la FPI. Una de las series retrospectivas más grandes no encontró beneficio de supervivencia entre los 82 pacientes en la combinación de prednisona y ciclofosfamida oral, en comparación con los de prednisona sola. Podría por lo tanto utilizarse la ciclofosfamida cuando el tratamiento con glucocorticoides, prednisona y azatioprina, no ha sido satisfactorio, o bien ha sido mal tolerado.

La ciclofosfamida suele administrarse por vía oral, generalmente a dosis de 2 mg/kg por día, en una única dosis. Habitualmente se inicia a una dosis de 25 a 50 mg/día, aumentándose gradualmente en dosis de 25 mg cada 7 a 14 días, con el objetivo de evitar leucopenias severas, no utilizando habitualmente dosis superiores a 150 mg/día. La terapia intravenosa con ciclofosfamida se ha utilizado ocasionalmente en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva. Hay escasa experiencia con el uso a largo plazo intermitente (“pulso”) de ciclofosfamida intravenosa en el tratamiento de la FPI, como se ha utilizado en algunos pacientes con lupus y otras enfermedades reumatológicas.

Un régimen alternativo es usar ciclofosfamida, con titulación progresiva a dosis crecientes, comenzando con una

dosis de 500 mg por vía intravenosa, e incrementándola en 100 a 200 mg cada dos semanas. La dosis única máxima administrada ha sido de 1.000 a 1.800 mg de ciclofosfamida, en función del tamaño corporal. Como efectos secundarios del fármaco, los pacientes con ciclofosfamida están en mayor riesgo de infección, cistitis hemorrágica y carcinoma de vejiga⁽⁴¹⁾.

- c. **Metotrexate.** El metotrexate es un análogo de la vitamina ácido fólico, que inhibe la proliferación celular. La experiencia clínica con metotrexate para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial es limitado. Se ha utilizado en la sarcoidosis, pero apenas se ha hecho en la FPI. Un estudio de tres pacientes con FPI asociada a enfermedad del tejido conectivo mostró responder favorablemente al metotrexate. El metotrexate puede administrarse por vía oral o intramuscular, comenzando con una dosis de 7,5 mg una vez a la semana. La dosis se incrementa gradualmente (por ej., en incrementos de 2,5 mg cada dos semanas), hasta que se alcanza una dosis de 15 mg por semana, y debe durar al menos cuatro a seis meses para evaluar la completa eficacia.

Sus efectos adversos incluyen fibrosis hepática (hasta en un 10% de los casos, cuando la dosis total supera los 5 gramos), y también se han descrito casos de neumonitis intersticial.

- d. **Ciclosporina.** La experiencia con ciclosporina para el tratamiento de la FPI también es limitado. Los escasos estudios publicados han sido anecdóticos, y escasamente alentadores. Se ha sugerido un papel específico de este fármaco en pacientes en espera de trasplante pulmonar. En estos pacientes, la adición de la ciclosporina puede permitir la reducción de la dosis de glucocorticoides, sin precipitar un deterioro clínico.

La dosis óptima de la ciclosporina es desconocida. Por lo general se da una vez en una dosis diaria de 5 a 10 mg/kg al día durante los primeros tres a nueve meses de tratamiento. La dosis debe ajustarse para mantener un nivel sérico de 100 a 200 ng/ml. La terapia de mantenimiento debe continuarse con la dosis más baja eficaz, generalmente de 3 a 5 mg/kg por día.

Las principales reacciones adversas que puede producir son la insuficiencia renal, temblor, hirsutismo e hipertensión.

ANTIOXIDANTES

La lesión pulmonar como consecuencia de un exceso de producción de oxidantes se piensa que podría ser un factor contribuyente en la FPI. Este hecho se apoya en la observación de los bajos niveles del antioxidante glutatión que se observa en el LBA de pacientes con FPI.

N-acetilcisteína. La N-acetilcisteína (NAC) es un precursor del antioxidante glutatión, y se ha demostrado deplecionada para restablecer los niveles de glutatión en el pulmón. Además, el interés de este fármaco radica en el desequilibrio oxidante-antioxidante que parece contribuir en la patogénesis de la FPI.

Con esta hipótesis, se planteó el ensayo clínico IFIGENIA (*Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring Nac I Annual*)⁽⁴²⁾. Se trataba de un estudio realizado en 155 pacientes de 6 países europeos, con el diagnóstico confirmado por comités independientes de patólogos y radiólogos. Estos pacientes fueron incluidos de forma aleatoria a recibir bien 1.800 mg/día de NAC o bien placebo durante un año, además de un tratamiento estándar con glucocorticoides e inmunosupresores (prednisona y azatioprina, respectivamente), siguiendo las actuales recomendaciones de consenso internacionales ATS/ERS. Las conclusiones del estudio en los apartados de capacidad vital y capacidad de difusión

mostraron la eficacia de la NAC tras 12 meses de tratamiento, mejorando la capacidad vital en un 9% y la DLCO en un 24%. También se constató la buena tolerabilidad de la NAC en altas dosis similar a la del placebo, y una reducción significativa de los signos de toxicidad medular por azatioprina en el grupo de pacientes que incluían NAC. La mortalidad no se vio modificada significativamente en ambos grupos (9 frente a 11%). Finalmente, y a pesar de los datos favorables de este fármaco, se precisa de un ensayo controlado con placebo que evalúe la eficacia de la NAC como monoterapia.

AGENTES ANTIFIBRÓTICOS

Recientemente varios agentes antifibróticos se encuentran bajo investigación, dado que los hallazgos histopatológicos predominantes en la FPI son los focos fibroblásticos y la deposición de colágeno, en presencia de una mínima infiltración de células inflamatorias⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

a. Pirfenidona. La pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona es un agente antifibrótico que inhibe el efecto de citoquinas profibróticas en los fibroblastos pulmonares, bloqueando el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β).

Un estudio en fase II realizado en 54 pacientes con marcado deterioro de su función pulmonar mostró una estabilización tras el inicio del tratamiento con pirfenidona.

Otro ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo de pirfenidona (1.800 mg/día) *versus* placebo, se llevó a cabo en 107 pacientes japoneses con FPI. No se modificó la saturación arterial de oxígeno (SpO₂) en el test de 6 minutos marcha –variable principal del estudio–, al no mostrarse diferencias significativas a los seis meses (0,6 frente a -0,5%) y nueve meses (0,5 frente a -0,9%). Parece además que el subgrupo de pacientes con

menor severidad inicial se beneficiaba más de este fármaco.

Por otra parte se observó un efecto positivo del tratamiento en los objetivos secundarios de valoración, incluyendo un aumento en la capacidad vital a los nueve meses (-0,03 frente a -0,13 litros), así como un menor número de episodios de exacerbación aguda de la FPI (14% por ciento frente a ninguno). Finalmente, el estudio fue abortado a favor de la utilización de pirfenidona debido a la disminución del número de exacerbaciones agudas en el grupo del fármaco. En general se trata de un producto bien tolerado, y se utiliza a dosis de hasta 40 mg/kg/día (hasta un máximo de 3.600 mg/día), habitualmente en dosis divididas.

Sus efectos adversos incluyen exantema (fotosensibilidad), malestar abdominal, dispepsia, anorexia, náuseas y fatiga⁽⁴⁶⁾.

b. Interferón gamma-1 β . Es una citoquina que regula el factor de crecimiento implicado en la proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno, así como también puede suprimir la respuesta inflamatoria TH₂.

En un estudio clínico randomizado, realizado en 18 pacientes durante 12 meses, se comparó interferón añadido a dosis bajas de glucocorticoides *vs* glucocorticoides solamente, demostrando el primer grupo mejoría significativa en parámetros de función pulmonar y del intercambio gaseoso.

Un estudio en fase II, con 330 pacientes, multicéntrico, controlado, randomizado y doble ciego, parecía mostrar un posible beneficio sobre la mortalidad⁽⁴⁷⁾, pero otro gran estudio en fase 3 conocido como **INSPIRE** (*International Study of Survival Outcomes in IPF With Interferon Gamma-1b*), llevado a cabo entre 826 pacientes randomizados, no mostró diferencias significativas en la mortalidad global (14,5% en el brazo

del interferón gamma-1b, en comparación al 12,7% del grupo placebo), motivo por el que se decidió su suspensión definitiva.

El interferón gamma es, por otra parte, una droga generalmente bien tolerada, aunque con posibles efectos adversos, que incluyen fiebre, escalofríos y mialgias, que disminuyen de intensidad tras el tercer mes de tratamiento.

- c. **Antagonistas de los receptores de la endotelina I (bosentan).** Se ha sugerido que el aumento de la producción de endotelina (ET) contribuye a la génesis de la FPI. Se ha observado que el sistema paracrino pulmonar está activado en modelos animales de fibrosis pulmonar, y se ha encontrado un aumento de la ET-1 en el epitelio de la vía aérea y en los neumocitos tipo II en pacientes con FPI, en comparación con sujetos sanos y con pacientes con fibrosis no específica.

El bosentan tiene una elevada afinidad, tanto por los receptores ETA como por los ETB, y bloquea la unión de la ET-1. En modelos experimentales de fibrosis pulmonar, el fármaco ejerce efectos antifibróticos –disminuyendo la cantidad de deposición de colágeno–, además de sus conocidos efectos vasodilatadores pulmonares. En un ensayo fase 2 multicéntrico, randomizado, controlado con placebo, llevado a cabo en 158 pacientes, **–BUILD 1–** (*Bosentan Use in Interstitial Lung Disease*)⁽⁴⁸⁾, no hubo diferencia en la capacidad de ejercicio, medida por el test de seis minutos marcha durante el año de seguimiento del estudio. Sin embargo, sí parecía observarse una tendencia hacia el retraso del deterioro clínico (36,1% en el grupo placebo *versus* 22,5% en el grupo a favor del bosentan; $p = 0,076$), suponiendo una reducción del riesgo relativo del 38%. En la actualidad, el estudio

en fase III BUILD 3 pretende confirmar estos hallazgos.

- d. **Colchicina.** La principal función de este agente es inhibir la formación del colágeno y modular el medio extracelular, al tiempo que suprime la liberación del factor de crecimiento derivado de macrófagos alveolares.

No existen estudios clínicos controlados referidos a sus beneficios con respecto a otras terapéuticas utilizadas para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, pero los escasos efectos adversos la sitúan como una terapia alternativa para pacientes no respondedores a glucocorticoides.

Varios estudios clínicos, incluyendo dos estudios retrospectivos, un ensayo aleatorio y un estudio prospectivo, no randomizado, no muestran una diferencia significativa en la disminución de la función pulmonar utilizando colchicina *versus* glucocorticoides. Este fármaco se ha utilizado solo o combinado con agentes inmunosupresores, a una dosis de 0,6 mg, 1 ó 2 veces al día.

- e. **D-penicilamina.** Existen escasas evidencias de respuesta favorable a esta droga en el tratamiento de FPI o asociada a enfermedad del tejido conectivo pero no se han realizado estudios controlados.

Un estudio realizado en 56 pacientes con FPI no demostró mayores beneficios en respuesta clínica con respecto a los observados con glucocorticoides solamente⁽³⁰⁾. Dos estudios retrospectivos de los pacientes con fibrosis pulmonar asociada a esclerodermia mostraron que la terapia se asoció con una mejoría de la DLCO, pero no con otras pruebas de función pulmonar. Finalmente, un estudio prospectivo, no randomizado en pacientes con FPI, comparó los tratamientos de colchicina/prednisona ($n = 19$), D-penicilamina/prednisona ($n = 11$), D-penicilamina/colchicina/pred-

nisona (n = 11), y la prednisona sola (n = 15). No se observaron diferencias significativas en la supervivencia o en la función pulmonar en relación con cualquier grupo.

f. Inhibidores de tirosinquinasa (imatinib).

El mesilato de imatinib es un inhibidor de las proteínquinasa que muestra actividad contra la tirosinquinasa Bcr-Abl, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y el receptor c-kit de la tirosinquinasa. Se usa para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y de varios tumores digestivos, y posee también efectos antifibrogénicos. Algunos estudios demuestran que el imatinib protege contra la fibrosis inducida por bleomicina y por radiaciones en modelos animales. Actualmente se encuentra en fase de ensayos clínicos específicos para la FPI, y se han documentado también algunos casos de neumonitis intersticial tras su empleo⁽⁴⁹⁾.

g. Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (etanercept).

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina multifuncional, que posee actividades profibróticas. Estudios experimentales han demostrado que la administración del receptor del TNF soluble recombinante atenúa la fibrosis por bleomicina, y que ratones deficientes en los receptores del TNF- α no desarrollan fibrosis por sílice.

Se trata de un fármaco utilizado en conectivopatías, pero con apenas experiencia en la FPI. Un estudio abierto en 9 pacientes con FPI, que se habían deteriorado con el tratamiento estándar, objetivó que el uso de etanercept estabilizaba la función pulmonar durante un período de 19 meses de seguimiento. Existen actuales ensayos multicéntricos, prospectivos y doble ciego en marcha con este fármaco, que permitirán posicionar su papel real en la enfermedad⁽⁵⁰⁾.

EXACERBACIONES AGUDAS DE LA FPI

Los pacientes con FPI pueden sufrir un deterioro agudo secundario a infecciones, embolia pulmonar, neumotórax, insuficiencia cardíaca, etc. Además, se ha documentado que la existencia de exacerbaciones agudas, sin una causa identificable, caracterizan el curso clínico de la FPI, y se asocian con un mal pronóstico. La incidencia de estas exacerbaciones agudas puede oscilar entre el 10 al 57%, en función de la duración del seguimiento, y los factores de riesgo para su desarrollo son desconocidos. Cuando se han realizado biopsias pulmonares a los pacientes durante estos episodios, se ha observado un patrón histopatológico de lesión pulmonar aguda (daño alveolar difuso).

Un grupo de consenso ha propuesto una serie de 5 criterios para definir una exacerbación aguda de la FPI (Tabla 10).

Los pacientes que no cumplen los 5 criterios, deben ser calificados de “sospecha de exacerbación aguda”^(51,52).

La clínica característica principal es el empeoramiento agudo o subagudo de la disnea durante días a semanas, pero generalmente en un plazo inferior a 30 días. Tos, fiebre y síntomas pseudogripales también pueden estar presentes. Puede asimismo desarrollarse una insuficiencia respiratoria grave y requerirse ventilación mecánica.

El tratamiento de estas exacerbaciones suele incluir antibióticos de amplio espectro y altas dosis de glucocorticoides (por ej., prednisona, 1 mg/kg de peso o metilprednisolona, 1 a 2 g por día por vía intravenosa), aunque no existen evidencias científicas beneficiosas para ello.

La tasa de mortalidad hospitalaria puede alcanzar hasta el 78%. En los pacientes que sobreviven, la repetición del episodio de exacerbación aguda es la norma común, y generalmente desemboca en la muerte^(53,54).

TRASPLANTE PULMONAR

Aparece como una terapéutica alternativa en pacientes con fibrosis pulmonar

TABLA 10. Definición de exacerbación aguda de la FPI.

- Diagnóstico previo o concurrente de fibrosis pulmonar idiopática
- Desarrollo inexplicable o empeoramiento de la disnea dentro de los 30 días
- Tomografía de alta resolución con las alteraciones nuevas bilaterales en vidrio esmerilado y/o consolidación superpuesta sobre un patrón compatible con la neumonía intersticial usual
- No evidencia de infección pulmonar por aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar
- Exclusión de otras causas, incluida la insuficiencia cardíaca izquierda, el embolismo pulmonar y otras causas identificables de la lesión pulmonar aguda

Los pacientes que no cumplen los cinco criterios deben ser calificados de “sospecha de exacerbación aguda”

menores de 65 años y sin comorbilidades severas.

Se trata de una técnica indicada en pacientes que reúnan una serie de requisitos (Tabla 11).

Los pacientes con FPI tienen la más alta tasa de mortalidad entre los grupos en lista de espera de trasplante. Por esta razón, debe considerarse la remisión del paciente a un centro trasplantador, incluso antes de confirmar el grado de respuesta a la terapia médica inicial planteada.

El Grupo sobre Fibrosis Pulmonar de Manchester ha realizado un pormenorizado análisis con curvas ROC, estableciendo la sensibilidad y la especificidad de varios parámetros simultáneos, como predictores de supervivencia pretrasplante. El planteamiento inicial del trabajo consistía en atribuir a las pruebas de función respiratorias y a la TACAR la predicción de supervivencia, en una serie de 115 pacientes, menores de 65 años de edad, y con confirmación histológica de FPI. Los datos obtenidos sugieren que la combinación de valores de DLCO del 39% del valor previsto y una puntuación asignada de 2,25 en la TCAR proporcionan una sensibilidad y una especificidad del 82 y el 84%, respectivamente, para discriminar a supervivientes de no supervivientes a los 2 años del diagnóstico⁽⁵⁵⁾.

La tasa de supervivencia para el trasplante de pulmón en la FPI es del 40 a 50% a los 5 años, lo cual es ligeramente inferior a la de otras entidades. Aunque el trasplante unipulmonar ha sido el procedimiento estándar para la FPI, el trasplante pulmonar bilateral parece tener mejor supervivencia a largo plazo⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾. La hipertensión pulmonar secundaria preoperatoria leve a moderada aumenta el riesgo de lesiones de reperfusión, pero no parece afectar a la supervivencia en un pequeño estudio retrospectivo⁽⁶¹⁾.

Después del trasplante, los parámetros espirométricos, volúmenes pulmonares, la capacidad de difusión y la oxigenación, mejoran significativamente y se mantienen a largo plazo durante el seguimiento.

El efecto de la terapia glucocorticoidea antes de la intervención quirúrgica es incierto. La mayoría de los estudios sugieren que una dosis baja de glucocorticoides no tiene ningún efecto adverso sobre los resultados. Sin embargo, altas dosis de glucocorticoides pueden estar asociadas con disminución de la supervivencia después del trasplante pulmonar. Por este motivo, las directrices internacionales para la selección de candidatos a trasplante pulmonar consideran que el uso de prednisona > 20 mg/día constituye una contraindicación relativa para dicha técnica⁽⁶²⁾.

TABLA 11. Indicaciones de remisión a un centro de trasplante pulmonar en la FPI.

- Edad < 65 años
- Diagnóstico de NIU
- Ausencia de contraindicaciones absolutas
- CPT o CV < 60% del esperado
- Hipoxemia en reposo
- Hipertensión pulmonar
- Deterioro progresivo a pesar del tratamiento intensivo
- Difusión (DLCO) < 50-60% del esperado
- Disminución en la capacidad vital forzada (FVC) > 10% durante los 6 meses de seguimiento
- Disminución en la púlsioximetría por debajo del 88% en el test de 6 minutos marcha.
- Patrón en panal en el TACAR torácico (puntuación de fibrosis > 2)

ORIENTACIONES FUTURAS

Como se ha comentado, las opciones terapéuticas disponibles actualmente para el tratamiento de FPI son claramente insuficientes. Sólo se obtiene respuesta favorable en un reducido subgrupo de pacientes, y la supervivencia es escasa, incluso en este grupo respondedor. Además, todos estos fármacos no están exentos de efectos secundarios significativos. Por estas razones, se precisan nuevos abordajes más eficaces y con un bajo nivel de toxicidad (Fig. 5). Resumiremos a continuación algunas de estas nuevas estrategias:

a. Anticoagulación. Se ha postulado que existe un estado protrombótico en los pacientes con FPI, y que esto podría contribuir a la mortalidad. Esta hipótesis fue probada en un ensayo no ciego, en el que 56 pacientes con FPI fueron hospitalizados debido al empeoramiento de su disnea. Todos ellos fueron asignados aleatoriamente a recibir prednisona sola o bien prednisona con anticoagulación a largo plazo. Se observó una mejoría significativa en la supervivencia, encontrándose a los tres años de seguimiento un beneficio de supervivencia en el grupo de tratamiento an-

ticoagulante (63 *versus* 35%). La mortalidad asociada con exacerbaciones agudas posteriores también fue menor en el grupo de tratamiento anticoagulante, aunque no se objetivaron pruebas confirmatorias de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.

No obstante, permanecen algunos interrogantes metodológicos en este interesante trabajo. La incidencia de exacerbación aguda fue mayor de lo que es habitual (64% en el grupo placebo, y la mediana de supervivencia en el grupo placebo (399 días) fue menor que la reportada en las últimas cohortes de FPI. Por lo tanto, parece que podría existir un sesgo de selección hacia las formas de enfermedad más severas, como también podría haberlo en la aleatorización, puesto que hubo una retirada del 26% de los pacientes en el grupo de tratamiento anticoagulante después de la misma^(63,64).

b. Inmunomodulación. Aunque todavía permanecen numerosas incógnitas acerca de las funciones de las diversas citoquinas y factores de crecimiento en el complejo proceso de la fibrosis pulmo-

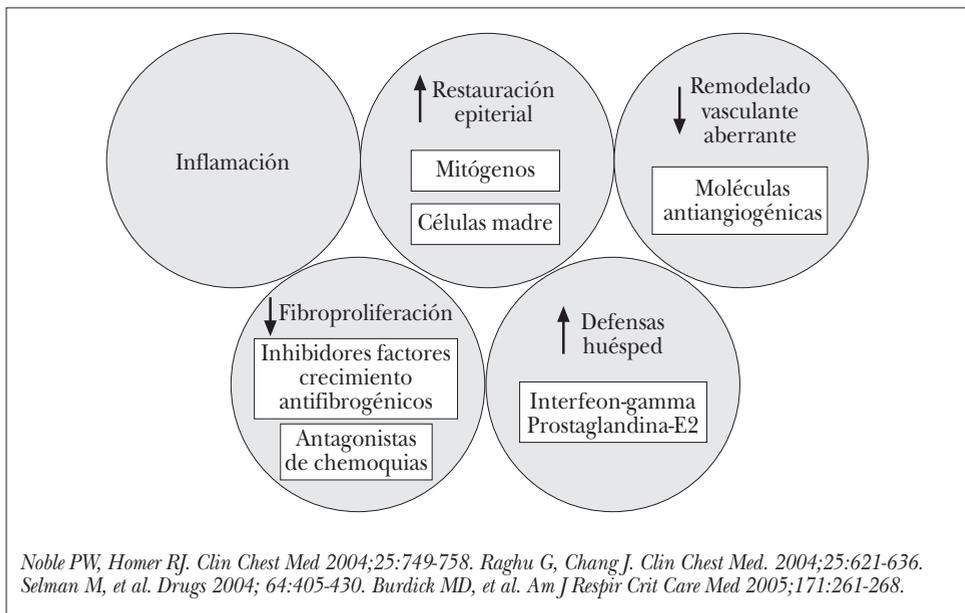


FIGURA 5. Dianas terapéuticas potenciales en la FPI.

TABLA 12. Resumen de las orientaciones prácticas del tratamiento de la FPI.

- Los pacientes con FPI y características de “respondedores” justifican la aplicación de un tratamiento médico (grado de recomendación 2B)
- Debe ofrecerse información relativa a los pacientes para poder participar en ensayos clínicos controlados, cuando éstos estén disponibles (Grado de recomendación 2B)
- La terapia de combinación se utilizará si el paciente no es candidato a un ensayo clínico controlado (grado de recomendación 2B)
- Se sugiere que la monoterapia con glucocorticoides no se administre como terapia inicial (grado de recomendación 2B)
- La ciclosporina, la colchicina, y el interferón gamma, no deben utilizarse, salvo en casos muy seleccionados (grado de recomendación 2B)
- El papel de los nuevos agentes, tales como pirfenidona, bosentan, imatinib o etanercept, queda todavía por definir (grado de recomendación 2B)

Deberá remitirse a centros de referencia para la evaluación de un trasplante pulmonar, antes/durante el transcurso de la aplicación de un tratamiento médico, siempre que se reúnan los criterios de selección (grado de recomendación 2C)

nar, es evidente que estos agentes desempeñan un papel fundamental. Por lo tanto, inhibidores específicos de citoquinas fibrogénicas o de factores de

crecimiento podrían ayudar a retrasar el proceso fibrótico. Otra posible estrategia podría consistir en interferir con el proceso de atrac-

ción leucocitaria hacia el pulmón. Las moléculas de adhesión leucocitaria desempeñan un papel importante en este proceso, y anticuerpos frente a esas moléculas de adhesión parecen prevenir la deposición de colágeno en un modelo animal de lesión pulmonar.

- c. **Reflujo gastroesofágico crónico y microaspiración.** Hasta un 90% de los pacientes con FPI presentan reflujo gastroesofágico (RGE). La hipótesis de que el RGE es un factor de riesgo importante para el desarrollo y/o progresión de la FPI es defendida por algunos autores.

La prevalencia y la gravedad de este fenómeno se evaluaron en 31 pacientes con FPI, mostrando escasa sintomatología del mismo. Otra serie de cuatro pacientes con FPI encontró que la supresión adecuada del RGE (determinado por pH-metría de 24 horas) se asoció con estabilización de la enfermedad. Estas observaciones sugieren que el tratamiento del RGE puede ser una consideración importante a la hora de abordar esta patología⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾.

- d. **Hipertensión arterial pulmonar (HAP) en la FPI.** La HAP está presente entre el 20 y el 40% de los pacientes con FPI que son referidos para evaluación de un trasplante pulmonar. Las cifras de presión arterial pulmonar (PAP) no son especialmente elevadas en estos pacientes, en comparación con otras patologías, como la sarcoidosis o la histiocitosis. Por otra parte, la HAP en la FPI implica claramente un peor pronóstico, incluida la disminución de la capacidad de ejercicio y el aumento de la mortalidad antes y después del trasplante pulmonar.

La alteración de la DLCO es la determinación más predictiva de la misma, frente a otros parámetros de función pulmonar. La HAP en la FPI comparte características patológicas de otras formas de hi-

perensión inducidas por la hipoxia, pero también demuestra marcados cambios en la íntima, que probablemente reflejan un efecto local y sistémico de diversas citoquinas. La realización de un cateterismo cardíaco en estos pacientes, aparte de su indicación en el protocolo de un trasplante pulmonar, no está aclarado, puesto que todavía no existe suficiente evidencia que recomiende el uso de nuevas terapias vasodilatadoras. A pesar de ello, existen algunos trabajos anecdóticos con iloprost nebulizado, sildenafil y bosentán, que muestran aparentes resultados satisfactorios^(69, 70) (Tabla 12).

BIBLIOGRAFÍA

1. Callol L, Sueiro A, Ancochea J. Enfermedad pulmonar intersticial difusa. En: De Lucas P, Jiménez C, Pérez Rodríguez E. eds. Manual de Neumología Clínica. Editorial Luzán, 1999: 309-21.
2. Raghu G, Chang J. Idiopathic pulmonary fibrosis: current trends in management. En *Interstitial Lung Disease: Idiopathic Interstitial Pneumonia*. Raghu G. Eds Saunders. Clinics in Chest Medicine. 2004; 25(4): 621-37.
3. Ruiz MA, Xaubet A, Ancochea J. Enfermedades intersticiales. En *Fisiología y Biología Respiratorias*. Casan P, Garcia Río F, Gea J. Editorial Ergón 2007: 417-42.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 227-304.
5. European Lung White Book. European Respiratory Society and European Lung Foundation. The first Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe 2003.
6. Linares MJ, Jareño J, Almonacid C, Casanova A, Flandes J, Juretschke MA, Perpiña M, Laporta R, Gaité A, Gómez L, De Granda I, Gallego V, Ancochea J. Interstitial Lung Diseases Incidence in Guadalajara and Madrid Community. XVII European Respiratory Society. Annual Congress. Stockholm (Sweden) 2007.
7. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 64-70.

8. López Campos JL, Rodríguez Becerra E, on behalf of the Neumosur Task Group. Registry of interstitial lung diseases. Incidence of interstitial lung diseases, in the south of Spain 1998-2000: the RENIA study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 155-61.
9. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *Br Med J* 1990; 301: 1015-21.
10. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 967-72.
11. Selman A, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-51.
12. Xaubet A, Molina M, Sánchez M. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2007; 43(S2): 24-30.
13. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee: Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
14. Marchand E, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 134-41.
15. Diagnostic approach to diffuse parenchymal lung diseases. Lynch III JP, Weigt SS, Fishbein MC. En: Costabel U, du Bois RM, Egan JJ (ed) *Diffuse parenchymal lung disease*. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2007, vol 36, pp 11-21.
16. Papakosta D, Dimadi M, Stagaki E, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter study. 9th Wasog Meeting & 11th BAL International Conference. Athens. Greece PP71: 114. 2008.
17. O'Donnell DE, Fitzpatrick MF. Physiological of interstitial lung disease. En: Schwartz MI, Talmadge KE, eds. *Interstitial lung disease*. London: BC Decker. Inc; 2003. p. 54-74.
18. Alhamad EH, Lynch JP 3ed, Martinez FJ. Pulmonary function test in interstitial lung disease: what a role do they have?. *Clin Chest Med* 2001; 22: 715-50.
19. Yang S, Raghu G. Clinical evaluation En: Costabel U, du Bois RM, Egan JJ (eds.) *Diffuse parenchymal lung disease*. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2007, vol 36, pp 22-8.
20. ATS statement: guidelines for the six minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
21. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q et al. Prognostic value of deaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-90.
22. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1150-7.
23. Lettieri CJ, Veerappan GR, Herman DL, Mulligan CR, Short AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 1600-5.
24. Titto I, Heiskanen U, Bloigu R, Paco P, Kinnula V, Kaarteenaho-Wiik R. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Chest* 2005; 128: 237-2380.
25. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
26. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-92.
27. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277-84.
28. Thannickal VJ, Loyd JE. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disorder of lung regeneration? *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 663-5.
29. Lynch DA, David Godwin J, Safran S et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488-93.
30. Martínez FJ, Safran S, Weycker D et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-67.
31. Walter N, Collard HR et al. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 330-8.
32. Noth I, Martínez FJ. Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 637-50.

33. Selman M, Thannickal VJ, Pardo A et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches. *Drugs* 2004; 64: 405-30.
34. Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 345-9.
35. Gharaee-Kermani M, Gyetko MR, Hu B et al. New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential role for stem cells in the lung parenchyma and implications for therapy. *Pharm Res* 2007; 24: 819-41.
36. Shah NR, Noble P, Jackson RM et al. A critical assessment of treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Difuse Lung Dis* 2005; 22: 167-74.
37. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 190-4.
38. Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct 8;(4):CD006322.
39. Daniels CE, Ryu JH. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 668-76.
40. Bakker JA, Drent M, Bierau J. Relevance of pharmacogenetic aspects of mercaptopurine metabolism in the treatment of interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 458-63.
41. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 2169-74.
42. Demedts M, Behr J, Buhl R et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-42.
43. Wilkes DS. Clinical year in review III: Idiopathic pulmonary fibrosis, occupational medicine, and lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 751-4.
44. Verma S, Slutsky AS. Idiopathic pulmonary fibrosis-new insights. *N Engl J Med* 2007; 356: 1370-2.
45. Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest* 2007; 132: 1311-21.
46. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-7.
47. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-33.
48. King TE, Behr J et al. BUILD-I: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75-81.
49. Garneau-Tsodikova S, Thannickal VJ. Protein kinase inhibitors in the treatment of pulmonary fibrosis. *Curr Med Chem* 2008; 15: 2632-40.
50. Jackson RM, Fell CD. Eтанercept for idiopathic pulmonary fibrosis: lessons on clinical trial design. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 889-91.
51. Collard HR, Moore BB et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
52. Kim DS, Park JH et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27: 143-50.
53. Hyzy R, Huang S, Myers J et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 1652-8.
54. Olson AL, Huie TJ, Groshong SD et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest*. 2008; 134: 844-50.
55. Gaudó Navarro J, Pacheco Galván A, Máiz Carro. Actualización de criterios para trasplante pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 251-2.
56. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update- a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-55.
57. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 782-95.
58. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1121-8.
59. Meyer DM, Edwards LB, Torres F et al. Impact of recipient age and procedure type on survival

- val after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 950-57.
60. Date H, Tanimoto Y, Goto K et al. A new treatment strategy for advanced idiopathic interstitial pneumonia: living-donor lobar lung transplantation. *Chest* 2005; 128:1364-70.
 61. Fitton, TP, Kosowski, TR, Barreiro, CJ, et al. Impact of secondary pulmonary hypertension on lung transplant outcome. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1254-9.
 62. McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG et al. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 67-74.
 63. Kubo H, Nakayama K, Yanai M et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475-82.
 64. Kinder BW, Collard HR, King TE Jr. Anticoagulant therapy and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 130: 302-3.
 65. Sweet MP, Hoopes C, Golden J et al. Prevalence of delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux in patients with end-stage lung disease. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1570-1.
 66. Sweet MP, Patti MG, Leard LE et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:1078-84.
 67. Raghu G, Yang ST, Spada C et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129:794-800.
 68. Raghu G, Freudenberg TD, Yang S et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-42.
 69. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 998-1006.
 70. Gaudó Navarro J, Sueiro Bendito A. Aproximación al diagnóstico de la hipertensión pulmonar. De la sospecha clínica a los procedimientos invasivos. *Rev Patol Respir* 2007; 10(Supl.2): 136-142.

Capítulo 11

Neumonía

C.J. Álvarez Martínez¹, Á. Casanova Espinosa²,
J.R. Donado Uña³, M^a.A. Perpiñá Ferri⁴

¹*Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre.*

Madrid. ²*Servicio de Neumología Hospital del Henares. Madrid.*

³*Servicio de Neumología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid.*

⁴*Servicio de Neumología. Hospital Severo Ochoa. Madrid.*

RESUMEN

La neumonía es muy frecuente en la práctica clínica por su frecuencia y elevada morbimortalidad. Se clasifican, en función del huésped, en inmunocompetente o inmunodeprimido y, según el ámbito de adquisición, comunitarias o nosocomiales. Las neumonías comunitarias se subclasifican, según factores de riesgo y gravedad, en función del lugar de tratamiento, en ambulatorio, ingresado o ingresado en unidades de cuidados intensivos. Las neumonías nosocomiales se clasifican en precoces (menos de 5 días) o tardías. El tratamiento se inicia generalmente de forma empírica de forma lo más precoz posible y con monoterapia o combinaciones según el tipo de neumonía y la clasificación previa. En la neumonía comunitaria el *S. pneumoniae* es el patógeno más frecuente aunque la cobertura de patógenos atípicos se asocia a menor mortalidad en estudios amplios. Si se inicia de forma intravenosa la terapia secuencial a partir del segundo día es segura si se ha alcanzado la estabilidad clínica. En caso de mala evolución hay que considerar diagnósticos alternativos infecciosos y no infecciosos, reevaluar microbiológicamente, descartar complicaciones y considerar

modificar la antibioterapia para ampliar el espectro. En la neumonía nosocomial, un tratamiento combinado inicial puede reducirse si la evolución es buena y los resultados microbiológicos lo permiten.

INTRODUCCIÓN

La neumonía puede definirse como una lesión inflamatoria pulmonar en respuesta a la llegada de microorganismos a la vía aérea distal y parénquima⁽¹⁾. Es una entidad muy frecuente en la práctica clínica con implicaciones sanitarias muy importantes por su frecuencia, su coste económico y social y por la morbilidad y mortalidad asociadas⁽²⁻⁴⁾. La clínica y radiología de la neumonía no es específica; por ello, y en ausencia de un diagnóstico microbiológico seguro, hay que tener siempre presente que otras enfermedades pulmonares y sistémicas pueden presentarse con un cuadro similar. En la valoración y tratamiento de la neumonía, dado que generalmente no se va a disponer del agente etiológico, es imprescindible una correcta clasificación, pues de ella dependerá la etiología probable, el pronóstico y la actuación diagnóstica y terapéutica. En este capítulo se desarrolla la neumonía en adultos inmunocompetentes.

CLASIFICACIÓN

Las neumonías pueden clasificarse en función del agente causal⁽¹⁾: así, por ejemplo, neumonía neumocócica, neumonía estafilocócica o neumonía por *Klebsiella pneumoniae* o por *Legionella pneumophila*. Esta clasificación es muy poco práctica desde el punto de vista clínico pues, aunque puede haber ciertas particularidades en relación al agente etiológico concreto, no son suficientes para establecer un diagnóstico con un mínimo grado de confianza, y el patógeno causal generalmente no se conoce en el momento del inicio del tratamiento.

Por el tipo de afectación anatomopatológica puede distinguirse neumonía lobar, bronconeumonía, neumonía necrotizante, absceso pulmonar y neumonía intersticial⁽¹⁾. Las dos últimas son relevantes en el manejo clínico del paciente: la neumonía necrotizante o el absceso suponen la participación probable de gérmenes anaerobios y otros gérmenes productores de necrosis; la neumonía intersticial aumenta la probabilidad de virus y otros gérmenes atípicos, o de *Pneumocystis jirovecii*, aunque pueden producirla bacterias comunes.

La clasificación más importante se hace en función del tipo de huésped, inmunocompetente e inmunodeprimido (o inmunosuprimido), y en función del ámbito de adquisición⁽¹⁾. En la figura 1 se representa un algoritmo de clasificación de las neumonías.

Las neumonías en inmunocompetentes se clasifican en neumonía adquirida en la comunidad (NAC) o extrahospitalaria y neumonía nosocomial o intrahospitalaria (NIH)⁽¹⁾. Esta diferenciación es muy importante por las diferencias en la etiología microbiana, como se verá más adelante.

CLASIFICACIÓN DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Clásicamente se ha diferenciado la NAC en neumonía típica y neumonía atípica⁽⁴⁾,

cuyas características se describen en el epígrafe de clínica, y se ha propuesto para orientar el tratamiento. Aunque puede orientar el diagnóstico en gente joven y sin comorbilidad, esta clasificación carece de utilidad en la actualidad^(2,3). Sí se mantiene el término de gérmenes atípicos para nominar a los gérmenes intracelulares, en contraposición a las bacterias causantes de neumonía piógena⁽²⁾. La neumonía necrotizante y el absceso pulmonar se reconocen por la presencia de factores de riesgo, como enfermedad periodontal, pérdida de conciencia, patología esofágica, trastornos de deglución o aspiración previa, o por la cavitación radiológica, muy sugerente de la participación de gérmenes anaerobios, aunque la mayor parte son poli-microbianas⁽⁴⁾.

Actualmente la clasificación se basa en la identificación de factores que han demostrado tener importancia para predecir etiologías menos habituales, mala evolución y mortalidad^(2,4). Con ellos se orienta el tratamiento antibiótico inicial y se establece el nivel de cuidados necesarios, indicando el ingreso hospitalario o el tratamiento ambulatorio^(2,5). Esta clasificación en función de la necesidad de ingreso del paciente es la más importante en la actualidad^(2,5). En la mayoría de estudios, un 30-40% de pacientes con clases de riesgo bajas son ingresados justificadamente⁽⁶⁾. Por tanto, la clasificación para elegir el lugar de cuidados se debe hacer en tres pasos (Fig. 1)⁽⁵⁾. En primer lugar, hay que considerar si existe alguna condición que comprometa el cuidado en el domicilio, como la insuficiencia respiratoria aguda o crónica, inestabilidad hemodinámica, descompensación grave de otra enfermedad, problemas psiquiátricos o sociales importantes, etilismo o la incapacidad para ingesta oral. En segundo lugar, evaluar el pronóstico con una de las escalas como la de Fine o la CURB65. El tercer paso es el juicio clínico del médico responsable sobre

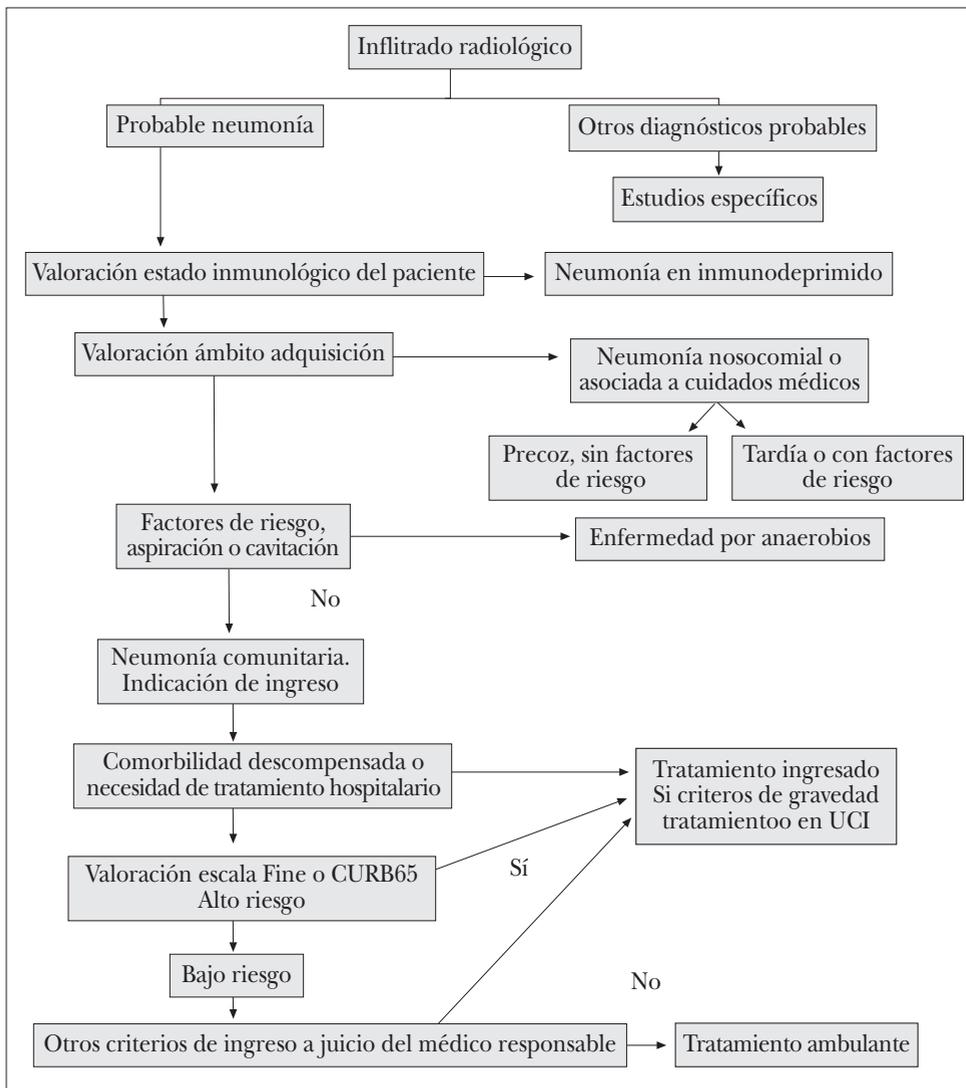


FIGURA 1. Algoritmo para la clasificación de las neumonías.

las condiciones y salud global del paciente y la idoneidad del tratamiento ambulatorio^(5,6).

ETIOLOGÍA

Son múltiples los microorganismos capaces de producir neumonía e incluyen bacterias, hongos, virus y parásitos. Por fortuna, la mayoría de casos se deben a unos pocos patógenos comunes de la vía respi-

ratoria como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. catarrhalis*, bacilos gram negativos y virus respiratorios. La frecuencia relativa de cada uno de estos patógenos dependerá fundamentalmente de la gravedad del cuadro clínico y de los factores de riesgo. El agente etiológico más frecuente, en todas las series, y el que conlleva mayor mortalidad es el *S. pneumoniae*⁽²⁻⁵⁾.

En la tabla 1 se exponen los gérmenes implicados más frecuentemente dependiendo del lugar donde se trate la NAC: de forma ambulatoria, en un área de observación de urgencias y en una planta de hospitalización convencional.

Otros factores que influyen en la etiología de la NAC (Tabla 2) son las diferencias geográficas y poblacionales de los grupos estudiados, los factores propios de huésped como la edad y la comorbilidad y los factores ambientales como exposición laboral, hábitos de vida (alcoholismo, tabaquismo) y la aparición de brotes epidémicos^(4,7,8). En un estudio reciente sobre las neumonías de origen vírico, se identificó algún tipo de virus respiratorio en un 18% de las NAC, siendo éstos los únicos patógenos implicados en la neumonía en el 50% de los casos. En el 50% restante se aisló flora mixta: vírica y bacteriana⁽⁹⁾.

SÍNDROME CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la neumonía son inespecíficas y abarcan un amplio abanico de síntomas, que no siempre están presentes, y consisten en: malestar general, anorexia, fiebre (a veces de instauración brusca, con o sin escalofríos, otras veces de instauración subaguda, e incluso puede no aparecer, sobre todo en ancianos), tos con o sin expectoración, dolor torácico (generalmente de características pleuríticas) y disnea. Aunque menos frecuentes, pueden aparecer manifestaciones extrapulmonares como artromialgias, cefalea, dolor abdominal, vómitos, diarrea y disminución del nivel de conciencia^(4,5).

Clásicamente se han dividido las neumonías en "típicas" y "atípicas", según el cuadro clínico y su relación con un determinado agente etiológico. Esta clasificación ha sido objeto de debate en los últimos años debido a que no hay datos específicos diferenciales entre ambas entidades y a que los síntomas de ambas pueden solaparse⁽³⁾. En sujetos sanos sin comorbilidades, tras una anam-

TABLA 1. Microorganismos más frecuentes según el lugar de administración del tratamiento de la neumonía comunitaria.

- Pacientes que cumplen criterios para tratamiento ambulatorio
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*
 - *Coxiella burnetii*
 - *Legionella pneumophila*
- Pacientes que cumplen criterios para observación < 24 horas
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Haemophilus influenzae*
 - Anaerobios
 - *Legionella pneumophila*
 - *Chlamydia spp.*
- Pacientes que cumplen criterios para hospitalización
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Legionella pneumophila*
 - Enterobacterias
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Chlamydia spp.*

nesis y exploración física exhaustiva, su distinción puede ser útil para identificar a pacientes con una mayor probabilidad de infección por ciertos microorganismos. Así, la neumonía "típica" (neumocócica) se caracteriza por un comienzo brusco, con escalofríos, fiebre elevada, tos con expectoración purulenta y dolor pleurítico. El curso de la neumonía "atípica" (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, virus) suele ser subagudo, con febrícula, tos seca o poco productiva y predominio de síntomas extrapulmonares⁽⁴⁾. En la exploración física suele evidenciarse fiebre, taquicardia, taquipnea, estertores crepitantes y matidez pulmonar. La egofonía y el soplo tubárico son menos frecuentes. Es típica la leucocitosis con desviación a la izquierda. Algunos parámetros bioquímicos son útiles para establecer la gravedad del cuadro como una alteración del perfil hepático, de los electrolitos o de la función renal. En la neu-

TABLA 2. Microorganismos más frecuentes en la neumonía comunitaria según factores epidemiológicos.

EPOC, fumador EPOC grave	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>L. pneumophila</i> Además <i>P. aeruginosa</i> y enterobacterias
Bronquiectasias	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
Alcoholismo	<i>S. pneumoniae</i> , enterobacterias, anaerobios, tuberculosis
Residencia de ancianos	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , enterobacterias, <i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>C. pneumoniae</i> , tuberculosis
Pájaros	<i>C. psittaci</i>
Animales granja	<i>C. burnetii</i> , <i>F. tularensis</i> , <i>R. equi</i>
Boca séptica, aspiración, obstrucción bronquial	Anaerobios
Gripe	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Antibiótico reciente	<i>S. pneumoniae</i> resistente, <i>P. aeruginosa</i>
ADVP	<i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>P. jiroveci</i> , tuberculosis
Adquisición en área mediterránea	<i>L. pneumophila</i>
Noroeste peninsular y País Vasco	<i>C. burnetii</i>
Microepidemias	<i>L. pneumophila</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
Comorbilidad	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , enterobacterias, <i>S. aureus</i> , anaerobios

nía por *Legionella* puede objetivarse hiponatremia, hipofosfatemia y hematuria.

La radiografía de tórax sigue siendo una prueba fundamental y obligada para establecer el diagnóstico de neumonía. La aparición de un infiltrado pulmonar en un contexto clínico adecuado establece el diagnóstico sindrómico de NAC. El patrón radiológico predominante es el alveolar, aunque pueden aparecer infiltrados intersticiales. La radiografía de tórax permite evaluar la gravedad, la evolución y la respuesta al tratamiento. Son signos de peor pronóstico la mayor extensión radiológica, la cavitación y el derrame pleural

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Existen numerosas técnicas diagnósticas útiles para establecer la etiología de la NAC. Están especialmente indicadas en los cuadros más graves. En los pacientes ambulatorios pueden no ser necesarias. A pesar de

un uso adecuado de estas técnicas, un 50% de los casos quedará sin diagnosticar.

Técnicas no invasoras

El Gram y cultivo de esputo se recomienda antes de iniciar el tratamiento antibiótico en las NAC hospitalizadas, sobre todo si se sospecha un patógeno resistente o inhabitual. Su principal inconveniente es la contaminación de la muestra por gérmenes habituales del tracto respiratorio superior y su baja rentabilidad⁽⁵⁾. Es posible la detección de antígenos en orina de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*. La inmunocromatografía es la técnica más extendida en el caso del neumococo. Es una técnica rápida, muy específica, aunque con baja sensibilidad. Debe realizarse en los pacientes con NAC que requieren ingreso hospitalario⁽¹⁰⁾. La detección de antígeno de *Legionella* en orina se ha convertido en la prueba diagnóstica de referencia en la Legionelosis. Tie-

ne una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100%. Las técnicas serológicas tienen una utilidad clínica limitada debido a que los resultados se obtienen tardíamente. Puede identificar patógenos difíciles de aislar en muestras habituales, como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetii* y *L. pneumophila*. Los hemocultivos: tienen muy baja sensibilidad y están recomendados en pacientes hospitalizados⁽¹¹⁾.

Técnicas invasoras

La toracocentesis debe realizarse siempre ante cualquier neumonía con derrame pleural significativo. El cultivo del líquido pleural tiene una sensibilidad baja pero es muy específico. Se pueden detectar antígenos bacterianos, sobre todo de neumococo, en el líquido pleural. La fibrobroncoscopia a través de sus diferentes técnicas (broncoaspirado, lavado broncoalveolar, catéter telescópico) se reserva principalmente para el diagnóstico de infiltrados pulmonares difusos en pacientes inmunodeprimidos y en las NAC de mala evolución⁽¹²⁾. Otras técnicas, como la punción transtorácica o la biopsia pulmonar quirúrgica, pueden ser útiles en casos seleccionados de mala evolución.

PRONÓSTICO Y CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Tras establecer el diagnóstico clínico de neumonía es necesario valorar el riesgo de morbimortalidad para decidir la pauta antibiótica más adecuada y el lugar donde llevar a cabo este tratamiento: ambulatorio, ingresado en planta o en UCI.

No hay unos criterios universalmente aceptados para valorar la gravedad de la NAC por lo que las tasas de ingreso son muy variables de unos centros a otros. Con frecuencia se tiende a sobreestimar el riesgo de mortalidad a corto plazo, incluso en pacientes de bajo riesgo. No obstante, se han identificado una serie de factores asociados claramente a una mayor morbimortalidad (Tabla 3).

TABLA 3. Factores de riesgo asociados a una mayor morbimortalidad en la neumonía comunitaria.

- Edad avanzada, sobre todo si es superior a 65 años
- Presencia de comorbilidad médica, especialmente enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, enfermedad neurológica, diabetes mellitus, neoplasia, hepatopatía crónica, etilismo, malnutrición, esplenectomía
- Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto
- Frecuencia cardiaca > 125 lpm
- Tensión arterial sistólica < 90 mm Hg o tensión arterial diastólica < 60 mm Hg
- Temperatura < 35 o > 40° C
- Confusión y/o disminución del nivel de conciencia
- Insuficiencia respiratoria (PaO₂ < 60 mm Hg o PaCO₂ > 50 mm Hg respirando aire ambiente)
- Alteración de la función renal (creatinina > 1,2 mg/dl)
- Hematocrito < 30% o hemoglobina < 9 g/l
- Leucopenia < 4.000 o leucocitosis > 30.000 o neutropenia < 1.000
- Necesidad de intubación y ventilación mecánica
- Evidencia de sepsis o disfunción orgánica manifestada como coagulopatía o acidosis metabólica
- Afectación bilateral o la implicación de más de un lóbulo
- Cavitación o derrame pleural
- Bacteriemia manifestada como hemocultivos positivos

Ninguno de estos factores de manera individual es lo suficientemente potente para estimar la gravedad del cuadro por lo que se han desarrollado modelos predictivos multivariantes para intentar clasificar a los pacientes con NAC en grupos de ries-

go. Los dos modelos más utilizados son el *Pneumonia Severity Index* (PSI) y el CURB65:

El **Pneumonia Severity Index** (Tabla 4)⁽¹³⁾ combina 20 variables clínicas, radiológicas y de laboratorio para clasificar a los pacientes en 5 grupos de riesgo de mortalidad a corto plazo, recomendando en función de dicho riesgo, tratamiento ambulatorio (clases I-II), observación en Urgencias 24 horas (clase III) o ingreso hospitalario, incluso en UCI (clases IV-V). Esta escala ha sido ampliamente validada en su predicción de mortalidad y es especialmente útil para detectar a pacientes con bajo riesgo de mortalidad. Sin embargo infravalora la gravedad en jóvenes y no toma en cuenta los factores socio-personales de cada enfermo. Requiere además rellenar una extensa tabla de datos y no es una escala puramente clínica ya que necesita de técnicas de laboratorio. Por todo ello se han desarrollado modelos predictivos más sencillos.

El modelo **CURB65** (Tabla 4)⁽¹⁴⁾ es una escala diseñada para valorar la gravedad de la enfermedad más que la probabilidad de mortalidad. Se basa en una valoración de 5 aspectos: confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad > 65 años (la escala se denomina CURB65, por las iniciales en inglés de cada uno de los aspectos registrados) y permite estratificar a los pacientes en 5 categorías de gravedad. Así, se aconseja el ingreso con una puntuación de 2 o más puntos, valorando el ingreso en UCI con valores superiores a 3. La gran ventaja de este modelo es su simplicidad. Incluso hay una versión validada para uso ambulatorio sin la determinación de urea denominada **CRB65**⁽¹⁵⁾ en la que se aconseja ingreso a los pacientes con 1 o más puntos. Este modelo parece más útil que el PSI para identificar pacientes con riesgo más elevado. Aunque no ha sido tan bien validada para poblaciones diferentes como el PSI, cada vez se dispone de más evidencia de que el CURB-65 e incluso el CRB-65

ofrecen similares comportamientos predictivos que el PSI⁽¹⁶⁾. Por eso el consenso ATS/IDSA de 2007 favorece el uso del modelo CURB65⁽⁵⁾.

Aunque no han sido validados en estudios prospectivos, el consenso IDSA/ATS de 2007⁽⁵⁾ establece como **criterios para ingreso en UCI** la presencia de un criterio mayor (necesidad de ventilación mecánica o *shock* séptico que requiera drogas vasoactivas) o de tres criterios menores (frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$; infiltrados multilobares, confusión, $\text{BUN} \geq 20$ mg/dl, leucopenia, trombocitopenia, hipotermia o hipotensión que requiera aporte de líquidos). El ingreso hospitalario dependerá del pronóstico y de otras consideraciones descritas antes (Fig. 1)⁽⁵⁾.

EVOLUCIÓN Y FRACASO DEL TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento en la neumonía suele ser rápida, con mejoría clínica a las 24-48 horas de iniciado el tratamiento y estabilización dentro de las primeras 72 horas^(5,17). Por ello se debe realizar una revisión clínica en todas las NAC a las 48 ó 72 horas o antes en caso de empeoramiento. La resolución radiológica de la neumonía es más lenta que la clínica. Sólo el 50% de las alteraciones radiológicas se ha resuelto en 2 semanas, un 65% en 4 semanas y un 75% en seis semanas^(5,17).

Se considera mala evolución la persistencia o progresión de las manifestaciones clínicas, analíticas o radiológicas relacionadas con la neumonía. Se estima que un 6-15% de los pacientes con NAC hospitalizados en planta y hasta un 40% de los ingresados en UCI no responden al antibiótico inicial en las primeras 72 horas^(5,18,19). La neumonía con mala evolución puede deberse a las siguientes causas:

- Enfermedad no infecciosa: principalmente tromboembolismo pulmonar, neoplasia, bronquiectasias o insuficiencia

TABLA 4. Escala pronóstica de Fine (*Pneumonia Severity Index* o PSI).

Características del enfermo		Puntuación	
Edad	Número de años (- 10 en mujeres)		
Vive en asilo o residencia			+10
Comorbilidades:			
Enfermedad neoplásica			+30
Enfermedad hepática			+20
Insuficiencia cardiaca congestiva			+10
Accidente cerebro-vascular agudo			+10
Enfermedad renal			+10
Exploración física:			
Estado mental alterado			+20
Frecuencia respiratoria ≥ 30 /minuto			+20
Tensión arterial sistólica < 90 mm Hg			+20
Temperatura $< 35^\circ$ C o $\geq 40^\circ$ C			+15
Frecuencia cardiaca ≥ 125 /min			+10
Hallazgos de laboratorio/radiología			
pH $< 7,35$			+30
BUN $> 10,7$ mmol/l			+20
Sodio < 130 mEq/l			+20
Glucosa $> 13,8$ mmol/l			+10
Hematocrito $< 30\%$			+10
PO ₂ < 60 mmHg o saturación O ₂ $< 90\%$			+10
Derrame pleural			+10
Mortalidad a los 30 días según clase de riesgo y tratamiento recomendado			
Clase de riesgo	Puntuación	Mortalidad	Tratamiento recomendado
Clase I	(*)	0,1%	Ambulatorio
Clase II	< 70	0,6%	Ambulatorio
Clase III	71-90	2,8%	Observación 24 h y valorar ingreso
Clase IV	91-130	8,2%	Ingreso
Clase V	> 130	29,2%	Ingreso

*: pacientes menores de 50 años que no cumplen ninguno de los predictores de mortalidad de comorbilidades ni de la exploración física.

cardiaca. Otros diagnósticos menos frecuentes son neumonía organizada criptogénica, sarcoidosis, vasculitis, hemorragia alveolar, neumonía eosinófila, reacción a drogas.

- Patógeno no sensible al antibiótico administrado: patógenos infrecuentes (*P. aeruginosa*, *M. tuberculosis*, *P. jiroveci*, hongos, virus, *Nocardia*, *Actinomyces*) o sobreinfección pulmonar nosocomial.
- Antibiótico ineficaz o yatrogenia: mala elección del antibiótico, pobre absor-

ción oral, dosificación inadecuada o incumplimiento por el paciente, reacción de hipersensibilidad o fiebre medicamentosa.

- Factores relacionados con el paciente: locales (neumonía obstructiva, bronquiectasias) o inmunodeficiencias sistémicas (infección HIV, hipogammaglobulinemia, mieloma).
- Complicaciones de la NAC: locales (derrame pleural paraneumónico complicado, absceso pulmonar, síndrome de dis-

trés respiratorio) o a distancia (tromboflebitis, infección metastásica o sepsis).

En caso de recurrencia de la NAC en el mismo lóbulo tras una resolución completa clínico-radiológica se deben descartar alteraciones anatómicas locales (bronquiectasias, patología endobronquial, etc.) mediante TAC y/o broncoscopia. Si aparece en una localización diferente hay que investigar inmunodeficiencias y factores de riesgo para broncoaspiración, así como diagnósticos alternativos, sobre todo patología inflamatoria no infecciosa.

El derrame pleural paraneumónico debe estudiarse mediante toracocentesis. Si el líquido es purulento o presenta un pH < 7.20 o un cultivo bacteriano positivo se debe colocar un drenaje pleural. Si además presenta loculaciones o drena de manera incompleta está indicada la instilación de fibrinolíticos intrapleurales valorando cirugía si la evolución es mala. En el resto de derrames paraneumónicos es suficiente con la antibioterapia pautada vigilando la evolución radiológica y las características bioquímicas y microbiológicas del líquido con toracocentesis seriadas.

TRATAMIENTO DE LA NAC

El tratamiento antibiótico en la NAC se establece de forma empírica, teniendo en cuenta: la etiología más probable según datos clínico-epidemiológicos, las resistencias de los microorganismos y la gravedad de la presentación clínica. Una vez valorados estos factores el tratamiento debe instaurarse de forma precoz, antes de que pasen cuatro horas de su diagnóstico, para conseguir reducir la morbi-mortalidad⁽⁴⁾.

En nuestro medio, las resistencias de *S. pneumoniae* a los betalactámicos (penicilina y derivados y cefalosporinas) son elevadas, variando desde un 5% a la amoxicilina hasta un 30-40% a la cefuroxima⁽²⁰⁾ pero no al cefditoren, cefalosporina que mantiene sensibilidad para el *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y otros Gramnegativos similares

a las cefalosporinas de tercera generación parenterales. La tasa de resistencias de *S. pneumoniae* a macrólidos es de 25-40%. Las nuevas quinolonas (levofloxacino y moxifloxacino) presentan muy buena actividad frente a *S. pneumoniae*.

El tratamiento se dirige empíricamente a las etiologías más probables, clasificadas en función de los factores pronósticos ya mencionados, según requieran, o no, ingreso hospitalario⁽²⁻⁵⁾. En la tabla 6 se describe el tratamiento recomendado en cada situación.

- **Grupo I: NAC ambulatoria.** Se recomienda levofloxacina o amoxicilina, ésta última asociada a un macrólido. En pacientes con enfermedades crónicas asociadas u otros factores de riesgo de etiología no habitual podría emplearse como alternativa a la amoxicilina la amoxicilina-clavulánico oral, 2.000/125 mg/12 horas⁽⁴⁾.
- **Grupo II: NAC hospitalizada.** El tratamiento se basa en la combinación betalactámico y macrólido, que en algunos estudios han demostrado mejorar la supervivencia⁽²¹⁾ o, como alternativa, fluoroquinolona. Se recomienda *terapia secuencial*, es decir, el paso de antibióticos de vía intravenosa a oral a partir del segundo día siempre que se cumpla: capacidad de ingesta oral, mejoría o resolución de los síntomas y signos, estabilidad hemodinámica y ausencia de confusión, de comorbilidad inestable y de metástasis sépticas. Este paso de tratamiento parenteral a oral es importante para reducir la estancia media y el coste del tratamiento, sin comprometer la seguridad de los pacientes.
- **Grupo III: NAC que precisa ingreso en UCI.** El tratamiento se basa en la combinación betalactámico parenteral y un macrólido o una fluoroquinolona, eligiéndolos en función de factores de riesgo, particularmente de gérmenes resistentes.

TABLA 5. Escalas pronósticas CURB-65 y CRB-65.

Inicial	Descripción		Puntuación		
C	Confusión. Desorientación témporo-espacial		1		
U	Urea sérica > 7 mmol/l		1		
R	Frecuencia respiratoria (<i>Respiratory Rate</i>) \geq 30/min		1		
B	Hipotensión arterial (<i>low Blood Pressure</i>) Presión arterial diastólica \leq 60 mmHg o Presión arterial sistólica < 90 mmHg.		1		
65	Edad \geq 65 años.		1		
Grupos de riesgo					
Puntuación CURB-65	Mortalidad	Tratamiento recomendado	Puntuación CRB-65	Mortalidad	Tratamiento recomendado
0	0,7%	Ambulatorio	0	1,2%	Ambulatorio
1	2,1%	Ambulatorio	1-2	8,5%	Ingreso
2	9,2%	Considerar ingreso hospitalario(*)			
3	14,5%	Ingreso	3-4	31%	Ingreso. Considerar UCI
4-5	40%	Ingreso Considerar UCI			

*: otras opciones pueden ser ingreso en unidad de corta estancia o tratamiento ambulatorio con supervisión hospitalaria.

- **Tratamiento en situaciones especiales:** si existe sospecha de *P. aeruginosa* (EPOC evolucionado, bronquiectasias, toma de corticoides sistémicos, comorbilidad, toma previa de antibióticos en el último mes) o sospecha de infección por anaerobios se debe tratar con regímenes adecuados para estos patógenos además de cubrir los correspondientes a su grupo de riesgo⁽⁴⁾ (Tabla 5). El *S. aureus* metiliclin-resistente puede tratarse con vancomicina o con linezolid⁽⁵⁾.
- **Duración del tratamiento antibiótico:** Habitualmente las NAC se tratan entre 7-10 días en los pacientes que no requieren ingreso y entre 10-14 días en los que lo precisan. Aunque la duración dependerá de la gravedad del cuadro, presencia de comorbilidad, evolución, exis-

tencia de bacteriemia y sospecha del agente etiológico. Actualmente existen diversos estudios que sugieren que en adultos con NAC leve o moderada es seguro y efectivo tratar con antibióticos 7 días o menos⁽²²⁾. Si sospechamos *Pseudomonas aeruginosa* o *Legionella pneumophila* la duración será, al menos, de 14 días. Si la sospecha es de anaerobios será de 30 a 90 días, hasta la resolución radiológica.

- **Medidas generales.** Además del tratamiento antibiótico hay que indicar a los pacientes reposo, adecuadas hidratación y nutrición, administración de antitérmicos y analgésicos y abstención del hábito tabáquico. Oxigenoterapia en caso de insuficiencia respiratoria, intentando mantener una saturación arterial de

TABLA 6. Pautas de tratamiento antibiótico empírico y dosis en la NAC⁽¹⁾.**GRUPO I: NAC ambulatoria:**

- Levofloxacin oral, 500 mg/24 h, 7-10 días. (Moxifloxacin oral, 400 mg/24 h con restricciones y monitorización por su potencial hepatotoxicidad)
- Amoxicilina oral, 1 g/8 h 10 días asociada a un macrólido (claritromicina oral, 500 mg/12 h 10 días o azitromicina oral, 500 mg/24 h 3-5 días)

GRUPO II: NAC hospitalizada:

- Terapia combinada: cefalosporina de tercera generación (cefotaxima 1 g/6 h/IV o ceftriaxona 1-2 g/24 h/IV) o amoxicilina-clavulánico (1g/200 mg/8 h IV) asociada a macrólido (azitromicina, 500 mg/24 h IV o claritromicina, 500 mg/12 h IV)
- Monoterapia: levofloxacin, 500 mg/12-24 h IV
- Duración del tratamiento: 10-14 días

Terapia secuencial a partir de la estabilización

GRUPO III: NAC que precisa ingreso en UCI:

- Cefalosporina de tercera generación (cefotaxima, 2 g/6-8 h o ceftriaxona, 2 g/24 h por vía IV) asociada a macrólido (claritromicina, 500 mg/12 h IV o azitromizina, 500 mg/24 h IV) o a fluoroquinolona (levofloxacin, 500 mg/24 h IV)
- Duración del tratamiento: 10-14 días

Sospecha de *P. aeruginosa*:

- Piperacilina-tazobactam (4.000/500 mg/8 h IV), o carbapenem (imipenem o meropenem 0,5-1 g/6 h IV) o cefepime (1-2 g/12 h IV) asociados a una fluoroquinolona (ciprofloxacino, 400 mg/8-12 h IV o levofloxacin, 500 mg/12 h IV)
- Duración del tratamiento: 14 días

Sospecha de anaerobios:

- Amoxicilina-clavulánico (2 mg-200 mg/8 h IV) 14 días
- Clindamicina (600 mg/8 h IV) asociada a una cefalosporina de tercera generación

Sospecha de *S. aureus* meticilin-resistente

- Vancomicina (1 g cada 12 horas i.v.) o linezolid (600 mg cada 12 horas oral o i.v.)

oxígeno mayor de 90% o una presión arterial de oxígeno mayor de 60 mm de Hg. En ocasiones puede precisarse ventilación mecánica si hay insuficiencia respiratoria refractaria, y medidas de soporte hemodinámicas y de tratamiento de la sepsis.

NEUMONÍA NOSOCOMIAL

La neumonía intrahospitalaria (NIH) o nosocomial puede definirse como aquella que se desarrolla en pacientes hospitalizados tras las primeras 48 horas y que no se estaba incubando en el momento del ingreso⁽²³⁾. Esta definición se ha ampliado para incluir la neumonía en personas institucionalizadas en residencias de ancianos u otros centros de cuidados crónicos, per-

sonas que han estado ingresadas en los últimos 90 días, personas que reciben tratamientos intravenosos domiciliarios, quimioterapia o pacientes en hemodiálisis⁽²³⁾, pues su etiología es similar a la de la neumonía intrahospitalaria. La neumonía asociada a ventilación mecánica (NVM) es la que se produce en paciente con ventilación mecánica y vía aérea artificial durante más de 48 horas⁽²³⁾. La neumonía nosocomial es la segunda causa de infección nosocomial y la primera en mortalidad⁽²³⁾. Se estima en 5-10 casos por 1.000 ingresos. En las unidades de cuidados intensivos (UCI) la incidencia es de 6 a 20 veces mayor: un 9 a 27% de pacientes ingresados⁽²³⁾. La mortalidad cruda se sitúa entre el 30 y el 70%

TABLA 7. Etiologías potenciales y tratamiento antibiótico recomendado en función de la clasificación de la neumonía intrahospitalaria.

Etiologías probables	Tratamiento recomendado
Neumonía precoz sin factores de riesgo <ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. influenzae</i> • <i>S. aureus</i> meticilin-sensible • Enterobacterias (<i>E. coli</i>, <i>K. pn</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Proteus</i> Spp, <i>Serratia marcescens</i>) • Otros según factores de riesgo (anaerobios, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina-clavulánico o cefalosporina de 3^a • Alternativa <ul style="list-style-type: none"> - Glucopéptido + aztreonam - Levofloxacina o Moxifloxacina - Ertapenem
Neumonía tardía o con factores de riesgo <ul style="list-style-type: none"> • BGN entéricos (<i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Proteus</i>, <i>Serratia</i>) • <i>P. aeruginosa</i> • <i>Acinetobacter</i> Spp • <i>S. aureus</i> meticilin-resistente • <i>Citrobacter</i> Spp • <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> • <i>L. pneumophila</i> (según zonas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Betalactámico activo frente a <i>Pseudomona</i> <ul style="list-style-type: none"> - Cefepime - Ceftazidima - Piperacilina-tazobactam - Carbapenem (imipenem o meropenem) • MÁS aminoglucósido (tobra o amikacina) o fluoroquinolona (cipro o levofloxacina) • CON o SIN glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) o linezolid

y la mortalidad atribuible entre el 0 y el 50%. En un estudio⁽²⁴⁾ sobre más de 160.000 pacientes intervenidos quirúrgicamente (cirugía mayor no cardiaca) la incidencia fue del 1,5% y la mortalidad a los 30 días del 21% (frente al 2% en los pacientes sin neumonía).

Clasificación de la neumonía nosocomial

Se clasifican en función del tiempo de aparición, en precoces, las que se desarrollan hasta el 4^º día de ingreso, y tardías, las que se desarrollan a partir del 5^º^(23,25). También deben considerarse ciertos factores de riesgo que se asocian a una mayor probabilidad de ser causada por ciertos patógenos: haber recibido tratamientos antibióticos en los últimos 90 días, inmunosupresión o alta frecuencia de patógenos multiresistentes en el entorno en que se produce⁽²³⁾. Hay factores de riesgo para gérmenes concretos, como la aspiración para anaerobios, como para *S. aureus*, o esteroides para *L. pneumophila* y *Aspergillus*⁽²⁵⁾.

Diagnóstico

En la NIH, y particularmente en la NVM, se recomienda el diagnóstico microbiológico utilizando técnicas cuantitativas o semicuantitativas. La toma de muestras puede hacerse a través del tubo traqueal, mediante un aspirado, lavado alveolar o cepillado con catéter protegido, de forma ciega o dirigida a la zona afectada mediante fibrobroncoscopia, según la disponibilidad y la experiencia de cada centro. El objetivo esencial es identificar los gérmenes potencialmente causantes de la neumonía e identificar su patrón de resistencias^(23,25). Un estudio multicéntrico con diseño de ensayo clínico demostró una menor mortalidad a los 14 días cuando se usó una estrategia de diagnóstico mediante fibrobroncoscopia comparado con el aspirado traqueal, aunque en éste los cultivos no fueron cuantitativos⁽²⁶⁾.

Tratamiento

De cara al tratamiento las NIH se clasifican en dos grupos: grupo I, pacientes con

NIH precoz sin factores de riesgo, y grupo II, pacientes con NIH tardía o con factores de riesgo^(23,25). Las etiologías probables y los fármacos recomendados se muestran en la tabla 7. Se recomienda iniciar el tratamiento de forma empírica lo más pronto posible tras la recogida de muestras microbiológicas dado que un retraso de tratamiento eficaz se asocia a mayor mortalidad, incluso si luego se corrige con los resultados del antibiograma^(23,25). Para que sea eficaz debe cubrir los gérmenes potenciales, que puede hacerse con monoterapia en la NIH precoz pero no en la tardía, en la que se requieren asociaciones. Las asociaciones pueden tener la ventaja de un efecto sinérgico sobre el patógeno y reducir la aparición de resistencias durante el tratamiento, fenómeno especialmente frecuente con la *P. aeruginosa*. La elección de antibióticos debe ajustarse a la epidemiología local e incluir fármacos que el paciente no hubiera tomado recientemente^(23,25). Tras el conocimiento de los resultados microbiológicos, y si la evolución clínica a los 2-3 días es buena, se ajusta el tratamiento reduciendo el número de fármacos y escogiendo los de menor espectro⁽²³⁾. Se recomienda mantener una asociación si se aísla *P. aeruginosa*. En el resto de los casos puede ser suficiente la monoterapia. En caso de mala evolución hay que obtener nuevas muestras microbiológicas, idealmente con fibrobroncoscopia, valorar otras posibilidades etiológicas, otros focos infecciosos o complicaciones como el empiema^(23,25). La duración del tratamiento en los casos de buena evolución es de 8 días, salvo que se aísla *P. aeruginosa*, que debe ser más prolongado. En el caso de gérmenes resistentes a los principales antibióticos, como algunas cepas de *acinetobacter*, puede ser útil el tratamiento antibiótico nebulizado asociado a algún fármaco sensible por vía sistémica.

En caso de sepsis pueden ser útiles otros tratamientos, como el control estricto de

glucemia, corticoides o proteína C activada recombinante humana⁽²⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. General features of pulmonary infection. En: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD, editores. *Diagnosis of diseases of the chest*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999: 697-733.
2. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56 Suppl 4: 1-64.
3. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2001; 163: 1730-54.
4. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 272-89.
5. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44 Suppl 2: S27-72.
6. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Annals of Internal Medicine* 2003; 138: 109-18.
7. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
8. García-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D, García J, González-Diego P, Jiménez-Bunuelas T, et al. Legionnaires' disease out-break in Murcia, Spain. *Emerg Infect Dis*, 2003; 9: 915-21.
9. De Roux A, Marcos MA, García E, Mensa J, Ewig S, Lode H, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004; 125: 1343-52.
10. Marcos M, Jiménez de Anta M, De la Bellacasa J, González J, Martínez E, García E. et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003; 21: 209-14.

11. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 342-7.
12. Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 347: 2039-45.
13. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
14. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Borsma WG, Karalus N, Town GI et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
15. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med.* 2006 Jul; 260: 93-101.
16. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, Graff LG, Fine JM, Fine MJ Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005 Apr; 118: 384-92.
17. Rome I, Murali G, Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. *Medical Clinics of North America* 2001; 85: 1511-30.
18. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderias L, Benítez Moya JM, Ruiz-Manzano J, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Pérez D, Puzo C, Sánchez Gascón F, Gallardo J, Álvarez C, Molinos L. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*, 2004; 59: 960-5.
19. Roson B, Carratala J, Fernández-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 502-8.
20. Aspa J, Rojas O, Rodríguez de Castro F, et al. Drug resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevante and related factors. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 787-98.
21. Arnold FW, Summersgill JT, LaJoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P, Blasi F, File TM, Rello J, Menéndez R, Marzoratti L, Luna CM, Ramírez JA and the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. A Worldwide Perspective of Atypical Pathogens in Community -acquired-Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; 175: 1086-93.
22. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007; 120: 783-90.
23. Niederman MS, Craven DE. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2005; 171: 388-416.
24. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J, Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135: 847-57.
25. Jorda MR, Torres MA, Ariza Cardenal FJ, Álvarez LF, Barcenilla GF et al. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía nosocomial grave. *Archivos de Bronconeumología* 2004; 40: 518-33.
26. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2005; 132: 621-30.
27. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine* 2005; 32: 858-73.

Capítulo 12

Tuberculosis

J. Gallardo Carrasco¹, Á. Ramos Pinedo²,
B. Jara Chinarro³, J. Ancochea Bermúdez⁴

¹Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

²Fundación Hospital de Alcorcón. Alcorcón. Madrid.

³Servicio de Neumología. Hospital Infanta Cristina. Madrid.

⁴Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB), como enfermedad infectocontagiosa, es la más antigua conocida en el mundo; continúa siendo una enfermedad devastadora y es la principal causa de muerte en todo el mundo. La enfermedad, causada por el bacilo de Koch, es considerada un problema de salud pública de primer orden (*Emergencia Mundial*, según la Organización Mundial de la Salud [OMS]), dado que más de un tercio de la población del planeta, es decir, unos 2.000 millones de personas, están infectadas actualmente por este bacilo. Se estima, además, que cada año aparecen unos 8 millones de casos nuevos en el mundo⁽¹⁾. Se trata por tanto de una enfermedad emergente o, mejor, *reemergente*, con un incremento de los casos en nuestro medio, probablemente a expensas de la población inmigrante o, más concretamente, de las malas condiciones de vida (hacinamiento, pobreza, malnutrición etc.) en las que vive esta población en los países desarrollados. Ningún país ha logrado controlar completamente la enfermedad; sin embargo las diferencias entre los países ricos y pobres son cada vez mayores.

Sorprende ver cómo, a pesar de que la tuberculosis es hoy una enfermedad ampliamente conocida, con pautas de diagnóstico y tratamiento perfectamente establecidas, asistimos con relativa frecuencia a errores en conceptos elementales en la práctica clínica diaria, como son la interpretación de la prueba de la tuberculina o los criterios de instauración de quimioprofilaxis. Del mismo modo, observamos esquemas de tratamiento no del todo adecuados, que no se ajustan a las recomendaciones y consensos de las sociedades científicas nacionales e internacionales. *Desde una perspectiva de salud pública, el tratamiento de la tuberculosis mal prescrito o incompleto es peor que ningún tratamiento*⁽²⁾.

Los condicionantes decisivos de esta situación son la pérdida de atención hacia esta enfermedad, la ruptura de los sistemas de salud pública, el descenso de los presupuestos destinados a su control, el incremento de las poblaciones indigentes y de las “bolsas de pobreza” en la periferia de las grandes ciudades, junto con el gran incremento de la inmigración (procedente de países con alta endemia tuberculosa) y la emergencia de tuberculosis multirresis-

tente (TB-MR); estos factores son los que están contribuyendo al agravamiento del impacto de esta enfermedad⁽³⁾.

CONCEPTO

Clínicamente la tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa, granulomatosa, que puede provocar lesiones en cualquier tejido del organismo (tanto en humanos como en otros mamíferos) aunque, dada su transmisión aérea, afecta fundamentalmente al pulmón, que es el órgano diana en el hombre; se propaga a través del aire y está producida por una bacteria, el *Mycobacterium tuberculosis* (MT), integrada en el complejo del mismo nombre que incluye también a *M. bovis*, *M. caprae* (relacionado con el anterior) *M. africanum*, *M. microtti* ("bacilo del campanol), *M. pinnipedii* (afecta a focas y leones marinos y aislado recientemente en seres humanos) y *M. canettii*⁽⁴⁾. La tuberculosis es posiblemente la enfermedad infecciosa más prevalente en el mundo y la que más muertes ha causado en toda la historia de la humanidad.

ETIOLOGÍA. CARACTERÍSTICAS DEL BACILO TUBERCULOSO

Es un bacilo delgado, ligeramente curvado, de 0,5-3 µm de longitud media que se tiñe en forma irregular, dando un aspecto *en cuentas de rosario*. Pertenece a la familia *Mycobacteriaceae* del orden de los *Actinomycetales*. Tiene una serie de características estructurales que lo hacen poco vulnerable a la mayoría de los agentes químicos y lo protegen de los mecanismos de defensa naturales del huésped, en gran parte debido a que su pared celular es rico en ácido micólico, ácidos grasos de cadena larga y otros lípidos que le dan una estructura con muy escasa permeabilidad. Otra molécula de su pared, el lipoarabinomano, favorece la supervivencia del bacilo en el interior de los macrófagos⁽⁴⁾. Es un microorganismo de crecimiento lento, lo que da

lugar a una clínica crónica e inespecífica y tiene una inigualable capacidad de adaptación a medios adversos lo que ha condicionado su persistencia en nuestra especie a lo largo de la historia; ningún otro germen ha sido capaz de sobrevivir con el hombre desde sus orígenes. Es muy resistente al frío, a la desecación y a la congelación y muy sensible al calor, la luz solar y la luz ultravioleta. Ante circunstancias metabólicas adversas puede entrar en estado latente o durmiente, pudiendo permanecer así durante muchos años.

El reservorio del bacilo tuberculoso es el hombre, sano infectado y el enfermo, aunque otros animales también pueden serlo. La fuente de infección lo constituye casi exclusivamente el hombre.

EPIDEMIOLOGÍA

La TB es la primera causa de muerte debida a un agente infeccioso único. Es una enfermedad de distribución mundial; sin embargo, debido a las distintas condiciones socioeconómicas existentes entre los diferentes países, su incidencia y prevalencia muestran diferencias geográficas. De este modo, la situación de la TB es un fiel reflejo del profundo desequilibrio social y económico que existe entre los países ricos (baja incidencia de TB) y los países pobres (elevadas tasas de TB).

Situación internacional

La población mundial, según los últimos datos de la ONU y de la OMS, es de 6.300 millones de personas, de las cuales 2.100 millones están infectados por el *M. tuberculosis*. Este gran reservorio garantiza la prolongación de la epidemia durante décadas e incluso siglos, siendo responsable de que anualmente aparezcan 8,8 millones de nuevos casos (tasa global de 141/100.000 habitantes) que, unidos a las recaídas y casos no curados de años anteriores, hacen una estimación de 15 millones de enfermos, actualmente, de los que 2 millones

mueren por TB; **el 98% de estas muertes se producen en las zonas más pobres del planeta**, siendo la región africana la que registró el mayor número de muertes y de mortalidad por habitante⁽⁴⁾.

Según estimaciones de la OMS, la Región de Asia Sudoriental registró el mayor número de nuevos casos de tuberculosis, correspondiéndole el 34% de la incidencia mundial. Sin embargo, la tasa de incidencia estimada en el África Subsahariana es casi el doble que en la Región de Asia Sudoriental, con cerca de 350 casos por 100.000 habitantes⁽⁵⁾. En resumen, el 80% de los casos de TB se está registrando en 23 países concretos, debido a la unión de tres grandes aliados: **la pobreza, la marginación y el VIH**. La tuberculosis sigue siendo la cara de la pobreza en cualquier parte del mundo. La co-infección por el VIH representa del 3% al 5% de los casos. Se estima que entre los años 2005 y 2020 se infectarán aproximadamente 1.000 millones de personas, que enfermarán más de 150 millones y que 36 millones de ellas morirán por tuberculosis si no se fortalecen las medidas de control⁽¹⁾.

Situación en España

En nuestro país, en el año 2005, según datos aportados por la Red de Vigilancia Epidemiológica, la tasa global de TB ha sido de 18,02 casos/100.000 hab, siendo de 15,83 casos/100.000 hab para la TB pulmonar. La evolución de la TB respiratoria en España sigue una tendencia descendente desde 1999 hasta 2004, observándose una tendencia a la estabilización desde entonces, según datos del sistema EDO y del Sistema de Información Microbiológica (SIM). Se detecta una gran variabilidad en las tasas de TB por Comunidad Autónoma, si bien en los últimos años se ha producido una importante mejora en la notificación de la enfermedad. No obstante, sigue existiendo una infradeclaración a nivel global, ya que la OMS estima para Es-

paña una incidencia global de TB de 27 casos/100.000 hab⁽⁶⁾. La tendencia descendente observada ha estado ligada fundamentalmente a tres situaciones ventajosas que ha tenido el país: 1) importante mejora de las condiciones socioeconómicas; 2) marcado descenso del impacto del SIDA y 3) los buenos programas de control que se han implantado en la mayoría de las Comunidades Autónomas (CCAA). No obstante, la influencia de la inmigración ha sido determinante para que, en ciudades como Madrid y Barcelona, el porcentaje de casos de TB que corresponde a inmigrantes supere el 35% y que en determinadas zonas se supere incluso el 50-70%. Esto hace que España tenga una de las tasas más elevadas de la Unión Europea y de los países desarrollados.

Situación en la Comunidad de Madrid

La Comunidad de Madrid tiene, desde 1995, un Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis, con una Comisión Regional del Programa responsable, entre otras tareas, de la elaboración del boletín epidemiológico para su publicación en distintas fases. En el marco del Programa, el Registro Nominal de Casos de Tuberculosis es la estrategia fundamental para la Vigilancia Epidemiológica y forma parte de las tareas encomendadas a la Subcomisión del mismo nombre. El Registro está implantado en la Comunidad de Madrid desde el año 1994.

El año 2004 fueron registrados 1.000 casos en la Comunidad, de los que 18 eran residentes en otras Comunidades Autónomas, por lo que se registraron realmente 982 casos. Esta incidencia es media-baja en relación a la registrada en otros ámbitos del Estado Español, pero alta en relación con la registrada en otras Regiones de Europa Occidental. La incidencia anual de TB estimada para 2004 en la Comunidad de Madrid ha sido de 16,9 casos por 10⁵ habitantes. La incidencia anual de TB está dismi-

nuyendo desde 1995, si bien en los últimos años de forma moderada. El grupo de edad más afectado es el de mayores de 74 años, con una incidencia de 27,1 casos por 10⁵ seguido del de mayores de 25-34 años, donde se ha registrado una incidencia de 22,8 casos por 10⁵ habitantes. La incidencia registrada en menores de 15 años ha sido de 9,1 casos por 10⁵ habitantes⁽⁷⁾.

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN

La tuberculosis puede adoptar muchas formas clínicas, pudiendo ser la afectación pulmonar o extrapulmonar. Las manifestaciones clínicas en general son inespecíficas, no existiendo ningún signo ni síntoma patognomónico de esta enfermedad⁽⁸⁾.

El grado de afectación está determinado por la interacción de factores dependientes del huésped: edad, estado inmunológico y la presencia de comorbilidad asociada y factores dependientes del patógeno: virulencia y cantidad del inóculo.

FORMAS DE PRESENTACIÓN

Infección tuberculosa

Es el primer contacto del bacilo tuberculoso con el huésped; las defensas de este han sido suficientes para detener en este punto la infección. Se caracteriza por la positividad de la reacción tuberculínica.

Tuberculosis primaria

Se presenta en pacientes sin contacto previo con el bacilo; clásicamente se ha considerado propia de la infancia pero en la actualidad, en países con baja prevalencia de tuberculosis, puede aparecer en el adulto y sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes pueden estar asintomáticos ó presentar un cuadro clínico inespecífico: febrícula, mal estado general, tos y adenomegalias. Puede resolverse espontáneamente, pero se reactiva hasta en un 50-60% de los pacientes que no reciben tratamiento. En ocasiones esta forma primaria puede ex-

tenderse por vía hematogena y dar lugar a una tuberculosis miliar o meníngea⁽⁸⁻⁹⁾.

Tuberculosis secundaria (postprimaria)

Se presenta en pacientes que, habiendo desarrollado ya una hipersensibilidad frente al germen, sufren un nuevo contagio o, lo que es más frecuente, una reactivación de alguna de las lesiones residuales de la infección primaria. Puede cursar con un cuadro clínico agudo similar a una neumonía bacteriana, con un cuadro subagudo progresivo o tener un comienzo insidioso con pocos síntomas⁽⁸⁻¹¹⁾.

SÍNTOMAS

Las manifestaciones clínicas pueden ser de predominio sistémico, síntomas pulmonares o síntomas por afectación de otros órganos o ser una combinación de ambos.

La clínica sistémica es totalmente inespecífica: fiebre más o menos prolongada, sudoración nocturna, astenia, anorexia y pérdida de peso. La clínica respiratoria puede ser más orientativa: la tos, en general, poco productiva es el síntoma más común; también pueden presentar expectoración mucopurulenta o hemoptoica. La hemoptisis como síntoma inicial suele ser de escasa cuantía, en tanto que la hemoptisis franca se asocia en general a complicaciones de una tuberculosis previa: bronquiectasias, aneurisma de Ramussen, aspergiloma, etc. También pueden estar presentes disnea y dolor torácico. En pacientes adultos, con síntomas respiratorios de más de dos semanas de evolución que no mejoran con el tratamiento pautado o pacientes con síndrome constitucional no filiado, es necesario descartar tuberculosis pulmonar⁽⁸⁻¹¹⁾.

Los síntomas y signos por afectación extrapulmonar son diversos: cefalea, alteraciones del comportamiento, disfonía, adenomegalias, dolores óseos etc., dependiendo de la localización de la enfermedad.

En pacientes inmunodeprimidos el cuadro clínico suele ser inespecífico con pre-

dominio de los síntomas generales y adenopatías periféricas. Otra característica clínica es la rápida diseminación y la elevada tasa de localizaciones extrapulmonares⁽⁹⁾.

La exploración física suele ser inespecífica y muestra la semiología típica de la lesión subyacente. Cobra mayor importancia en las lesiones extrapulmonares.

RADIOLOGÍA

A la tuberculosis pulmonar se le ha llamado la gran simuladora porque su expresión clínica y radiológica puede ser muy variada. Algunos patrones de presentación, aunque no son patognomónicos, sí son al menos altamente sugestivos⁽¹⁰⁻¹²⁾.

- **Patrón gangliopulmonar.** Es característico de la tuberculosis primaria. En la Rx de tórax podemos observar un infiltrado al principio tenue y mal delimitado y progresivamente más denso, de tamaño variable, que suele tener preferencia por campos medios e inferiores (chancro o foco primario de Gonh). Suele acompañarse de adenopatías de tamaño y número variables, típicamente hiliares y unilaterales aunque algunas veces son bilaterales con gran componente mediastínico; al conjunto se le denomina foco primario de Gonh o complejo primario de Ranke. El TAC torácico ha permitido observar que estos ganglios presentan un perfil característico aunque no patognomónico con un centro hipodenso y un anillo periférico que capta contraste⁽¹²⁾. Si se producen diseminaciones linfohematógenas al vértice pulmonar a veces son visibles, constituyendo el foco de Simon. Puede evolucionar hasta producirse una resolución completa o quedar una lesión cicatricial. Tanto infiltrado como adenopatía tienen una marcada tendencia a calcificarse con el tiempo. Por el contrario, si el proceso no se controla, tiende a extenderse y cavitarse, dando lugar a un patrón de infiltrados irregulares con tendencia a la cavitación múltiple, progresiva, de lenta evolución.
- **Patrón exudativo-ulcerado-linfoproliferativo.** Es característico de la tuberculosis secundaria. Las lesiones comienzan como infiltrados heterogéneos mal definidos (fase exudativa) situados típicamente en segmentos apicales y/o posteriores de lóbulos superiores o en el segmento apical de los inferiores; suelen ser bilaterales, con afectación de más de un segmento y con tendencia a cavitarse (fase ulcerativa). Las cavidades suelen ser múltiples con tendencia a coalescer y formar una cavidad única, típicamente sin nivel si no hay complicaciones. Este cuadro es destructivo y cuando cura, lo hace generalmente con marcada pérdida de volumen de la zona afectada, pudiendo estar presentes signos de retracción a nivel mediastínico, hiliar, costal y en las cisuras, así como fibrosis y bronquiectasias extensas, residuales. También es característico el típico casquete apical. La afectación ganglionar es inusual (Fig. 1).
- **Patrón miliar.** Se debe a diseminación hematógena y puede estar presente tanto en la tuberculosis primaria como en la secundaria. El patrón, que es característico pero no específico, consiste en multitud de pequeños nódulos de entre 1 y 3 mm de diámetro, de bordes bien definidos que, de forma uniforme y homogénea, ocupan en general todos los campos pulmonares. La TACAR puede ayudar a detectarlo en fases más iniciales. En fases muy tardías los nódulos pueden tener una cierta tendencia a coalescer con un patrón “en tormenta de nieve” (Fig. 2).
- **Patrón pleural.** El derrame pleural tuberculoso no complicado no tiene ninguna característica radiológica que los distinga de los de otro origen. Es habitualmente unilateral y muestra una cla-



FIGURA 1. Radiología de una TB pulmonar bilateral. Reducción de volumen del lóbulo superior derecho con tracción del mediastino, tractos fibrosos y cavitaciones. El estudio demostró tuberculosis activa.



FIGURA 2. Patrón miliar. Pequeños micromódulos de 1 a 3 mm distribuidos difusamente en ambos campos pulmonares.

ra tendencia a organizarse y localarse. En el TAC es característico observar un engrosamiento uniforme de contornos lisos de ambas pleuras, con densidad aumentada por el contraste y a veces se identifican los tabiques de fibrina. El empiema tuberculoso es una com-

plicación rara en nuestro medio que puede dar lugar a un fibrotórax que suele calcificarse. En fases avanzadas la aparición de aire o de un nivel hidroaéreo en la cavidad pleural debe hacernos pensar en dos complicaciones tardías: fistula pleurocutánea o fistula bronco-pleural.

- **Patrón traqueobronquial.** Es característica la ausencia de signos radiológicos en la Rx simple de tórax, al menos en fases iniciales. Posteriormente podemos encontrar imágenes de atelectasias, estenosis bronquiales y dilataciones post-estenóticas (bronquiectasias centrales). Con el TACAR se pueden observar las lesiones de forma más precoz.

DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

Diagnóstico de infección

El método más extendido para el diagnóstico de la infección latente por tuberculosis es el test cutáneo de la tuberculina, empleado desde 1930. Existen otros, más novedosos, *ex-vivo*, como la detección de interferón gamma (IGRA: “*interpheron gamma release assays*”), en desarrollo.

El test cutáneo de la tuberculina debe realizarse en personas que presentan un alto riesgo de desarrollar la enfermedad y que por lo tanto se van a beneficiar del tratamiento (Tabla 1). Los programas de detección en la población general no son útiles por el número elevado de falsos positivos. La inyección intradérmica de PPD (*purified protein derivative*), mediante la técnica de Mantoux (Fig. 3), provoca una respuesta inmunitaria tardía mediada por linfocitos T que da lugar a una reacción inflamatoria local a las 48-72 horas. Se mide el diámetro transverso de la induración, no del eritema, y se expresa en mm. El 75-95% de los pacientes con una tuberculosis activa tiene un PPD positivo. Hay numerosas situaciones que pueden dar lecturas falsamente ne-

TABLA 1. Indicaciones para la realización de test de la tuberculina anual: población de alto riesgo.

- Infección por HIV
- Contactos posibles con casos de tuberculosis activos, incluye personal de riesgo como sanitarios, guardas de prisiones, personal de laboratorio...
- Presencia de una condición médica que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad como silicosis, diabetes, tratamientos prolongados con esteroides u otros inmunosupresores, enfermedades hematológicas neoplásicas, insuficiencia renal avanzada, enolismo, gastrectomía, *bypass* yeyuno-ileal, trasplante de órgano sólido, malnutrición, cáncer de cabeza y cuello
- Miembro de población social de riesgo, como adictos a drogas vía parenteral y vagabundos
- Residentes en instituciones cerradas, como centros geriátricos y psiquiátricos

**FIGURA 3.** Técnica de Mantoux.

gativas y que se enumeran en la tabla 2. El resultado se considera positivo si la medición es:

- ≥ 5 mm de diámetro en pacientes de alto riesgo para desarrollar la enfermedad como HIV positivo, contacto reciente con enfermo bacilífero, inmunosupresión;
- ≥ 10 mm si se trata de inmigrantes procedentes de zonas endémicas, ADVP, residentes y empleados de instituciones cerradas, personal de laboratorio, niños menores de 4 años de edad⁽¹³⁾.

En ocasiones se produce el denominado fenómeno Booster: un falso negativo inicial que se positiviza al repetir la prueba de una a tres semanas después. Se produce en vacunados con BCG y en aquellos con una infección latente de años de evolución (personas mayores de 55-60 años) en los que la

respuesta inmunitaria ha perdido intensidad. Si se realiza el test de forma adecuada, es decir en la población de riesgo, y este es negativo se debe repetir a las 3 semanas para descartar este fenómeno y no considerar erróneamente estos casos como seroconvertidores recientes en el análisis de seguimiento anual⁽¹⁴⁾.

Nuevos métodos diagnósticos

Las células T de individuos infectados por *M. tuberculosis* producen interferón gamma (IF γ) si se unen a un antígeno micobacteriano. Los métodos de detección IGRA (*IFN- γ release assays*), *Quantiferon Gold*® y *T-Spot.TB*®, cuantifican estos niveles. La sensibilidad y especificidad de esta técnica varían según los estudios, que son en general limitados por su pequeño tamaño muestral, su diseño no prospectivo (casos- controles) y su aplicación en países de baja prevalencia^(15,16). No obstante, por su alta especificidad, es probable que esta técnica sustituya a la PT para el diagnóstico de la infección en situaciones de baja incidencia.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD

El diagnóstico de la enfermedad tuberculosa debe ser precoz. La demora en el mismo supone un problema de salud pública, por el riesgo del contagio de otras personas y la morbilidad y mortalidad de la enfermedad en sí misma. Por este motivo, además es una patología de declaración

TABLA 2. Posibles causas de falsos negativos en la PT.**Falsos negativos**

- Casos de anergia
 - Infecciones víricas (sarampión, parotiditis, varicela, ...)
 - Infecciones bacterianas (brucelosis, lepra, tos ferina)
 - Vacunaciones con virus vivos (sarampión, poliomielitis, ...)
 - Depleción proteica
 - Patología de órganos linfoides: linfomas, leucemias
 - SIDA
 - Sarcoidosis
 - Neoplasias
 - Tratamientos inmunosupresores
 - Recién nacidos y ancianos
 - Pacientes sometidos a gran estrés: cirugía, quemados
- Relacionados con el PPD
 - Almacenamiento inadecuado: exposición a la luz y/o temperatura inadecuada
 - Caducidad
- Relacionados con la lectura
 - Inexperiencia, equivocaciones (lectura errónea)
- Relacionados con la administración
 - Insuficiente cantidad administrada
 - Permanencia prolongada en la jeringuilla
 - Inyección profunda
 - Inyección muy superficial con formación de vesícula de paredes finas y fácil rotura
 - Inyección muy próxima a un área inflamada o muy vascularizada

obligatoria. Cuando nos encontremos ante un cuadro clínico sospechoso debemos, en primer lugar, establecer de forma cualitativa el riesgo de enfermedad según factores personales como viajes recientes a zonas endémicas, contacto con un caso bacilífero, inmunosupresión, antecedentes de infección etc., y en función de la prevalen-

cia de tuberculosis en esa población. El proceso diagnóstico se puede realizar en la mayoría de los casos de forma ambulatoria, reservando el ingreso hospitalario para aquellos casos sospechosos que supongan un alto riesgo de contagio y/o con problemas sociales que puedan ocasionar pérdidas en el seguimiento. La radiografía de tórax ha demostrado ser una prueba de *screening* adecuada en colectivos de alto riesgo para estudio de contactos y útil en el estudio de pacientes sintomáticos, ya que en el 80% de los casos de tuberculosis existe afectación pulmonar. La presentación típica es la presencia de un infiltrado en lóbulos superiores, sobre todo en los segmentos apical y posterior o en el segmento apical de los lóbulos inferiores. La afectación puede ser unilateral o bilateral. Con frecuencia existe cavitación (Fig. 1). La inflamación y destrucción del parénquima dan lugar a tractos fibrosos que traccionan el hilio ipsilateral. Asimismo puede observarse crecimiento de las adenopatías hiliares (complejo clásico de Ghon). De cualquier forma, este patrón sólo ayuda al diagnóstico y no traduce actividad de la enfermedad. Hasta en un tercio de los casos la presentación radiológica es distinta a la descrita, presentándose en forma de nódulos pulmonares (tuberculomas), derrames pleurales y otros⁽¹⁷⁾. La tomografía axial computerizada (TAC) no aporta información adicional, salvo en los casos que requieran un diagnóstico diferencial más exhaustivo. Si la presentación es en forma de nódulo pulmonar puede ser útil la realización de una tomografía de emisión de positrones (PET) para diferenciarlo de una neoplasia⁽¹⁸⁾.

La prueba “patrón de oro” para el diagnóstico de tuberculosis es el aislamiento microbiológico del germen en muestras de fluidos o histológicas. Para obtener un rendimiento diagnóstico óptimo se deben analizar muestras válidas. El examen del esputo para identificar bacilos ácido-alcohol resistentes permite establecer un diagnósti-

co de presunción en un paciente de alto riesgo, aunque existen falsos positivos con otros, como micobacterias atípicas. Si no se produce expectoración espontánea se puede inducir su producción mediante la inhalación de una solución hipertónica. Las muestras de esputo se descontaminan y se tiñen con auramina (que es un método más sensible que el ya clásico de Ziehl-Neelsen)⁽¹⁹⁾. El resultado se proporciona en un plazo de 24 horas como un índice cualitativo de cruces (de 1 a 4) según la media de microorganismos visibles por campo microscópico. Se han hecho estudios para intentar establecer cuál es el número de muestras óptimo para un diagnóstico eficaz, llegando a la conclusión de que deben ser idealmente tres muestras de al menos 5 ml de volumen obtenidas con 8 horas de diferencia y al menos una de ellas a primera hora de la mañana. La decisión de recoger dos o tres muestras debe tomarse según la probabilidad pretest de caso⁽²⁰⁾. Si no es posible obtener secreciones respiratorias por vía no invasiva se realizará una broncoscopia con un lavado bronco alveolar. En estudios realizados para comparar la eficacia diagnóstica de estos métodos de obtención de muestras no se observan diferencias significativas⁽²¹⁾. La sensibilidad y el valor predictivo negativo aumentan con el cultivo de la muestra en medio sólido (Lowenstein-Jensen o Middlebrook) que tarda unas 8 semanas, o en medio líquido que es más rápido y puede detectar gérmenes en 7 días (BACTEC 460, ESP, MGIT...). El laboratorio debe descartar siempre la posibilidad de contaminación cruzada, para ello la muestra en la que se ha observado el crecimiento se compara con otras muestras procesadas el mismo día⁽²²⁾. Siempre se debe realizar además un estudio de la sensibilidad de la cepa mediante cromatografía líquida de alta presión, estudios de biología molecular con secuencias de DNA conocidas (*molecular beacons*) que emiten fluorescencia cuando se unen a la secuencia de

nucleótidos diana de la cepa que se quiere identificar (sobre todo útil en la identificación de resistencias a rifampicina que se presentan como mutaciones en un solo locus) o mediante estudios bioquímicos clásicos. Se está investigando un método rápido de detección de resistencias basado en la inoculación directa de una muestra descontaminada de esputo en un medio de cultivo 7H9 (MODS: *microscopic observation drug susceptibility*). Se considera positivo cuando se observan imágenes a modo de cordel, aunque hay cepas de *M. tuberculosis* que no tienen ese aspecto de serpentina y otras *M. atípicas* como el *M. kansasii* que, por el contrario, también pueden formarlas. La existencia de falsos negativos y positivos, respectivamente, aún exige una comprobación posterior por métodos clásicos⁽²³⁾.

Amplificación genética de ADN o ARN

Existen otros tests de diagnóstico rápido de enfermedad tuberculosa como la amplificación genética de ADN que genera millones de copias de ácido nucleico específico del complejo *M. tuberculosis* y que nos dan resultados en 24-72 horas; cuando esta técnica es aplicada a muestras con Ziehl positivo la especificidad y sensibilidad son cercanas al 100%. Pero su mayor coste y que no evitan la realización posterior del estudio de resistencias en el cultivo hacen que su uso no se haya extendido⁽²⁴⁾.

El estudio anatomopatológico de las muestras de tejido, en un paciente con tuberculosis, muestra abundantes linfocitos y granulomas con centro necrótico o caseoso. Esta lesión suele traducir actividad de la enfermedad pero no es patognomónica. Es necesario un cultivo positivo de la muestra para asegurarlo.

El estudio del aspirado gástrico se utiliza sobre todo en los niños por la dificultad que existe de obtener una muestra respiratoria adecuada. Se debe obtener al menos después de 9 horas desde la última in-

gesta alimentaria y preferiblemente por la mañana⁽²⁵⁾.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

El tratamiento correcto es la mejor medida de control de la TB⁽⁶⁾.

TB en pacientes que no han sido tratados previamente (casos nuevos)

El régimen terapéutico recomendable de los casos iniciales en España debe consistir en la utilización de una combinación de fármacos antituberculosos de primera línea durante 6 meses, con 4 fármacos durante los dos primeros (isoniazida, rifampicina, piracinamida y etambutol) administrados simultáneamente y a dosis única, y 2 fármacos (isoniazida y rifampicina) durante los cuatro meses restantes^(6,26,27):

2HRZE +4HR. No obstante, el mismo esquema sin etambutol puede seguir siendo válido en aquellas comunidades autónomas en las que la tasa de resistencia global a isoniazida sea menor del 4%. Asimismo, el etambutol puede eliminarse de la pauta terapéutica cuando el antibiograma muestre sensibilidad a rifampicina e isoniazida.

Se entiende por caso inicial el paciente que nunca ha sido tratado (caso nuevo) y el que ha recibido tratamiento previo, pero durante menos de un mes.

Se debe tomar la medicación en dosis única por la mañana y en ayunas y no ingerir nada hasta pasada media hora. Las dosis de los fármacos de primera línea y principales efectos secundarios de los mismos se resumen en la tabla 3.

En la tabla 4 se resumen los esquemas terapéuticos recomendados en situaciones especiales y de intolerancia o resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea, cuya indicación deberá ser realizada por un especialista. En general, en los niños, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el adulto, ajustando las

dosis farmacológicas al peso. La dosis de E en el niño, especialmente en los menores de 5 años, no debe superar los 20 mg/kg/día, siendo la más recomendable la de 15 mg/kg/día. Asimismo, la OMS recomienda una dosificación diaria de H para los niños de 5 mg/kg de peso con un máximo de 300 mg/día^(26,28).

Se recomienda la utilización de los preparados farmacológicos en combinación fija, lo que facilita el cumplimiento terapéutico y previene el desarrollo de resistencias al evitar la monoterapia en caso de abandono. Actualmente disponemos de preparados que incluyen 4 fármacos (R,H,Z,E), 3 fármacos (R,H,Z) y 2 fármacos (R,H), cuya dosificación, en función del peso del paciente se muestra en la tabla 5.

En aquellos pacientes en los que sospechemos un alto riesgo de abandono precoz del tratamiento, en función de sus características personales o sociales, o dificultades para adherirse al tratamiento (indigentes, presos, toxicómanos, etc.), así como a aquellos con TB multirresistente y/o extremadamente resistente (MDR/XDR), debe desarrollarse una estrategia de tratamiento directamente observado (TDO)⁽²⁹⁾.

El fracaso del tratamiento, cuando la pauta estándar no logra la negativización del cultivo tras 4 meses de tratamiento, puede indicar incumplimiento del mismo o la presencia de resistencia antimicrobiana. Estos casos deben ser valorados por expertos.

Seguimiento y control del tratamiento

El objetivo del seguimiento del tratamiento es controlar el cumplimiento de éste, evaluar su eficacia, detectar posibles efectos adversos y comprobar las curaciones.

Se debe establecer un número fijo de visitas que será necesario realizar, incluyendo los controles oportunos que recogerán información clínica, analítica, bacteriológica y radiológica (Tabla 6). Los pro-

TABLA 3. Fármacos de primera línea en el tratamiento de la TB.

Fármaco	Dosis diaria	Dosis máxima	Dosis intermitente (2 veces/semana)	Efectos secundarios
H	5 mg/kg	300 mg	15 mg/kg	Hepatitis, neuropatía periférica
R	10 mg/kg	600 mg	10 mg/kg	Hepatitis, <i>rash</i> febril, inductor enzimático
Z	25-30 mg/kg	2 mg	50-70 mg/kg	Hepatotoxicidad, aumento uricemia
E	15-25 mg/kg	1,5 mg	50 mg/kg	Neuritis óptica, <i>rash</i>
S	15 mg/kg	1 mg	20-25 mg/kg	Ototoxicidad, nefrotoxicidad

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: piracinamida; E: etambutol; S: estreptomicina

TABLA 4. Esquemas terapéuticos recomendados.

Caso nuevo con cultivo positivo*	2 HRZE/4 HR
Situaciones especiales (gota, hepatopatía, embarazo)	2 HRE/7 HR
Intolerancia o resistencia a H	2 RZE/7-10 RE
Intolerancia o resistencia a R	2 HZE(S)/16 HE
Intolerancia o resistencia a Z	2 HRE/7 HR
VIH y SIDA	2 HRZ/4-7 HR
Fracasos, recidivas, retratamientos, multirresistencias	Consultar expertos

**La pauta estándar es de 2 meses de isoniazida (H), rifampicina (R), piracinamida (Z) y etambutol (E). La fase de continuación consistirá en 4 meses de H y R: 2HRZE + 4HR. El mismo esquema sin E sigue siendo válido en España en aquellas CCAA en las que la tasa de resistencia global a H sea menor del 4%.*

TABLA 5. Tratamiento de la tuberculosis con preparados en combinación fija: número de pastillas, según el peso del paciente y el preparado.

Peso (kg)	Rifater® (R 120 + H 50 + Z 300) Envase de 100 comprimidos	Peso (kg)	Rimcure® (R 150 + H 75 + Z 400) Envase de 100 comprimidos	Rimstar® (R 150 + H 75 + Z 400 + E 275) Envase de 60 comprimidos
< 40	3	38-54	3	3
40-49	4	55-70	4	4
50-64	5	> 70	5	5
> 64	6			

Fase de continuación: 4 meses

Peso (kg)	Rifinah® (R 300 + H 150) Envase de 60 comprimidos	Rimactazid® (R 300 + H 150) Envase de 60 comprimidos	Tisobrif® (R 600 + H 300) Envase de 30 sobres
50-90	2	2	1

E: etambutol; H: isoniazida; R: rifampicina; Z: piracinamida.

TABLA 6. Controles durante el tratamiento antituberculoso.

Inicio
<ul style="list-style-type: none"> • Rx tórax • Hemograma. Bioquímica general y hepática. VIH • Estudio microbiológico • Información. Estudio de contactos
20-30 días
<ul style="list-style-type: none"> • Bioquímica general y hepática • Información, control clínico y adherencia al tratamiento
2º mes
<ul style="list-style-type: none"> • Control analítico si alteraciones previas • Estudio microbiológico • Información, control clínico y adherencia al tratamiento
4º mes
<ul style="list-style-type: none"> • Estudio microbiológico • Información, control clínico y adherencia al tratamiento
6º-9º mes
<ul style="list-style-type: none"> • Rx tórax • Alta
9º-12º mes
<ul style="list-style-type: none"> • Valoración individual

fesionales sanitarios y los servicios de salud pública deberán vigilar la asistencia de los pacientes a todas las visitas programadas. Se debería elaborar un protocolo que recoja la base legal para la puesta en marcha de medidas especiales en salud pública en aquellos casos en que el paciente no acepte realizar el tratamiento.

Es importante recoger el resultado al final del tratamiento de acuerdo con las categorías recogidas por los organismos internacionales y que figuran en la Red Internacional de Vigilancia Epidemiológica.

Retratamiento

Se denomina retratamiento de la TB a la instauración de una pauta terapéutica en un paciente ya tratado previamente durante

más de un mes. Al poner en marcha un retratamiento, tendremos en cuenta como aspecto más problemático la posible selección de resistencias que se hayan podido originar. Todos estos casos deben ser tratados y controlados por profesionales expertos de referencia en TB. Nos plantearemos un retratamiento en tres situaciones:

- **Recidiva:** reaparición del cuadro clínico y de cultivos positivos (más de uno) en un paciente aparentemente curado. Puede ser temprana (antes de 24 meses) o tardía. Ocurre hasta en el 3% de pacientes tratados y se debe a la población bacilar latente. Si la pauta previa fue correcta y bien cumplimentada, se reinstaurará durante 9-12 meses. Si esa pauta fue incorrecta o con cumplimiento irregular, se requiere un retratamiento.
- **Fracaso terapéutico:** ocurre cuando se mantienen al menos dos cultivos positivos a partir del cuarto mes de terapia o cuando reaparecen dos nuevos cultivos positivos tras una negativización temporal. Suele deberse a bacilos en crecimiento continuo. Indica una resistencia adquirida a los fármacos usados, exigiendo un verdadero retratamiento.
- **Abandono de tratamiento:** situación en que el enfermo deja de tomar la medicación durante más de un mes. La medicación es abandonada de forma total o parcial. En el primer caso, la situación es similar a una recidiva, con probable persistencia de la sensibilidad a los fármacos usados; en la figura 4 se refleja cómo solventar el abandono total de la medicación, según el período de tiempo de abandono. En el segundo caso, el paciente se comporta como un fracaso terapéutico, con probable resistencia a los fármacos tomados.

Dada su complejidad, siempre que diseñemos un retratamiento deberemos manejar con rigor y conocimiento una serie de conceptos básicos:

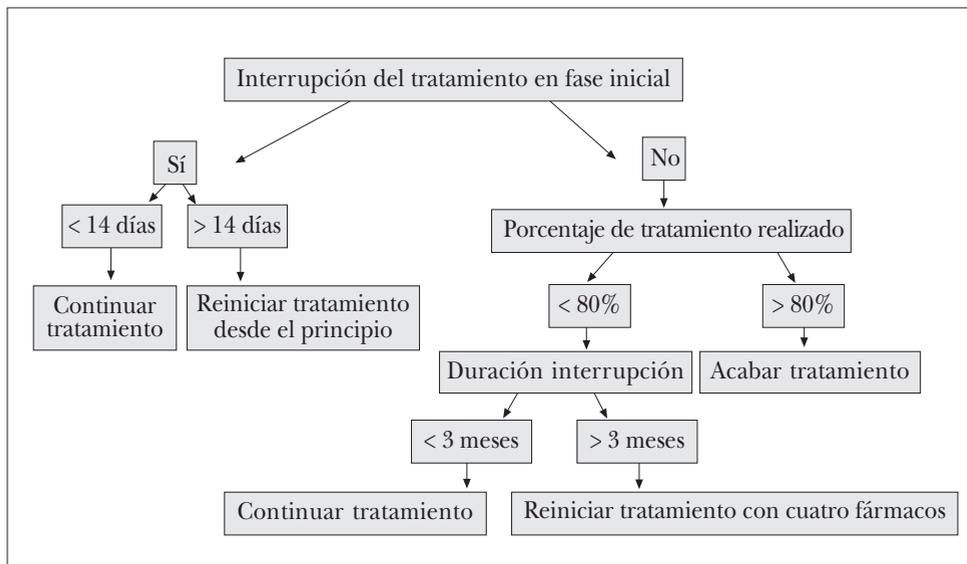


FIGURA 4. Actitud ante el abandono de la medicación.

- La resistencia adquirida por *M. tuberculosis* es definitiva e irreversible.
- Debe ser realizado por profesionales con experiencia en el tema.
- A la espera del estudio de sensibilidades, es fundamental realizar una concienzuda anamnesis.
- Debemos asociar un mínimo de tres fármacos no usados o sin posibles resistencias, utilizando el máximo número posible de fármacos bactericidas.
- Intentaremos incluir un aminoglucósido.
- Nunca asociaremos un único fármaco a una pauta que se ha demostrado ineficaz.
- No hay posibilidades de pautas cortas; después de negativizar el esputo, completaremos 12-24 meses de tratamiento con los fármacos más potentes y menos tóxicos.
- Es indispensable mentalizar al paciente del estricto cumplimiento de la pauta prescrita.
- Llevaremos a cabo una estricta y frecuente supervisión del caso⁽²⁸⁾.

TB multirresistente

La TB multirresistente (TB-MR) es aquella en que el bacilo es resistente, al menos, a H y R, lo que complica enormemente su manejo al no poder utilizar los dos fármacos fundamentales. La prevalencia global de TB-MR en Europa es inferior al 2%, aunque en algunas áreas (Estonia, Letonia) supera ampliamente el 10%. Afortunadamente, en España la TB-MR no excede del 1% del total de casos de TB, aunque estas cifras tienden a aumentar debido a fenómenos tan conocidos como la globalización y la inmigración⁽²⁹⁾.

Existen algunas circunstancias que nos harán extremar las sospechas de encontrarnos ante una TB-MR. Entre ellas, incluimos los tratamientos antituberculosos previos (con mucho, el factor más relevante), el contacto con otros casos de TB-MR, la pertenencia a colectivos de alto riesgo (VIH, ADVP, etc.), la mala respuesta terapéutica, los viajes previos a países de alta prevalencia de TB-MR y las lesiones ampliamente cavitadas.

En estos pacientes es básico contar con un diagnóstico rápido y un completo es-

tudio de sensibilidades; para ello nos serán de mucha ayuda las nuevas técnicas de cultivo y las recientes aportaciones de la biología molecular.

La elección de una pauta terapéutica eficaz que consiga la curación de estos enfermos se convierte en un verdadero reto para el médico, ya que habitualmente no puede contar con ningún fármaco de primera línea. Por ello, deberá estar familiarizado con una variada y heterogénea lista de sustancias con las que trataremos estos casos. Esta lista incluye aminoglucósidos (amikacina, capreomicina, kanamicina), etionamida y protionamida, cicloserina, quinolonas (ofloxacino, moxifloxacino, levfloxacino), rifamicinas (rifabutina, rifapentina), linezolid, clofazimina, PAS, tioacetazona, macrólidos, IFN-gamma y amoxicilina-clavulánico. El diseño de la pauta, su duración y sus eventuales modificaciones deberá ser individualizado, integrando toda la información que logremos obtener. El manejo de la TB-MR siempre debe ser realizado por expertos.

TRATAMIENTO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA

El tratamiento de la infección implica necesariamente que se haya descartado enfermedad tuberculosa (clínica, radiología y microbiología).

El estudio de la infección ha de realizarse con vistas a iniciar tratamiento en los casos en que mejor se ha demostrado su efectividad real. Las personas infectadas en las que está comprobado un mayor beneficio del tratamiento de la infección (evidencia A) son:

- Las que presentan infección reciente (contactos infectados, conversión tuberculínica en los últimos dos años).
- Coinfectados por el virus de inmunodeficiencia humana.
- Sujetos con lesiones radiológicas de tuberculosis inactiva que no han recibido tratamiento previo.

Otras indicaciones de tratamiento de la infección tuberculosa incluyen las situaciones siguientes:

- Pacientes infectados que vayan a recibir fármacos contra el factor de necrosis tumoral.
- Candidatos a trasplante.
- Infectados que reciben corticoides a dosis altas de forma prolongada.

En el caso de que en un estudio de contactos haya personas con prueba de tuberculina negativa se repetirá ésta a las 8-12 semanas y se indicará tratamiento si hay conversión tuberculínica.

Asimismo, la quimioprofilaxis primaria (tratamiento de personas no infectadas en contacto con pacientes bacilíferos) puede estar indicada:

- Niños menores de 5 años (D).
- Infección por VIH (D).
- Niños y adolescentes (valoración individual). Adultos jóvenes (D).
- Inmunodeprimidos.

En cuanto al régimen terapéutico, el tratamiento con isoniazida ha demostrado su efectividad cuando se utiliza durante 6 meses. Aunque no está definida la duración del tratamiento con isoniazida en la coinfección por VIH, la recomendación habitual en estos casos es prolongar el tratamiento de 6 a 9 meses.

Otro régimen que se ha mostrado eficaz es el de isoniazida y rifampicina durante tres meses, con una eficacia similar a la isoniazida en monoterapia y mejor cumplimiento.

Si existe resistencia a isoniazida, una alternativa es la utilización de rifampicina durante 4 meses⁽³⁰⁾.

ESTUDIO DE CONTACTOS Y CONVIVIENTES

Se debe realizar el estudio de los contactos y los convivientes siempre que se diagnostique un caso de tuberculosis pulmonar. Con un correcto estudio de contactos se persigue:

1. Diagnosticar a enfermos o infectados secundarios.
2. Tratar precozmente a los enfermos y a los infectados.
3. Reconstruir la cadena epidemiológica.

Se considera contacto a toda persona próxima al caso (familiares, compañeros laborales, amigos íntimos, etc.) que haya compartido de manera habitual y por un espacio de tiempo prolongado (más de 4-6 horas) el aire con el enfermo tuberculoso⁽³¹⁾.

Estudio convencional de contactos según esquema de círculos concéntricos

Se inicia con los contactos de mayor riesgo, los más cercanos al caso fuente (1^{er} círculo), y se continúa ampliando el estudio hasta que se encuentra una prevalencia de infección similar a la prevista para la población general, considerando tanto el núcleo familiar como el ámbito laboral y el de las relaciones sociales (Fig. 5).

Se solicitará radiografía de tórax en los casos siguientes: a) PPD significativo (mayor o igual a 5 mm, por lo general) en la primera o segunda prueba; b) VIH o inmunodeprimidos con test cutáneos negativos; y c) contacto con sospecha de enfermedad tuberculosa.

En caso de contactos en centros escolares se debe realizar el estudio según la siguiente pauta:

1. Si el enfermo es un niño, a todos los compañeros de clase y a todos sus profesores.
2. Si el enfermo es un profesor, a todos los profesores y a todos los niños a los que imparta clase (una o varias aulas).

En contactos infectados por el VIH, si el caso fuente es bacilífero, se descartará enfermedad tuberculosa activa y a continuación se realizará tratamiento de la posible infección tuberculosa ya que la prueba de la tuberculina puede ser no valorable (Fig. 6).

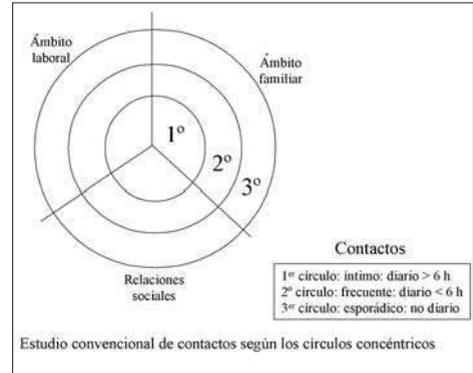


FIGURA 5. Clasificación de los contactos según el esquema de los círculos concéntricos.

TUBERCULOSIS E INMIGRACIÓN

Los factores que más han contribuido al aumento de la tuberculosis en el mundo han sido: el incremento de la pobreza y de la desigualdad económica, la epidemia del VIH, la mala o nula aplicación de programas de control de la tuberculosis y el incremento demográfico. En la actualidad se ha añadido un nuevo factor, a los ya mencionados, en los países más desarrollados; la mayor y más rápida facilidad en los medios de transporte ha condicionado un mayor movimiento migratorio desde los países pobres a los más ricos lo que ha condicionado la inmigración masiva desde los países con alta endemia tuberculosa a los países más ricos, en los últimos años.

España presenta las mayores tasas de incidencia (5 veces más) de tuberculosis de la Unión Europea y del conjunto de los países occidentales. Mientras que en los países occidentales se declaran 5 por cada 100.00 habitantes, en España se declaran 25 casos por cada 100.000 habitantes; aunque en comunidades como Ceuta, Melilla, Galicia, Baleares, Castilla y León, Murcia, Cantabria, Asturias, País Vasco, Aragón y Cataluña, las tasas suelen superar los 25 casos por 100.000 habitantes.

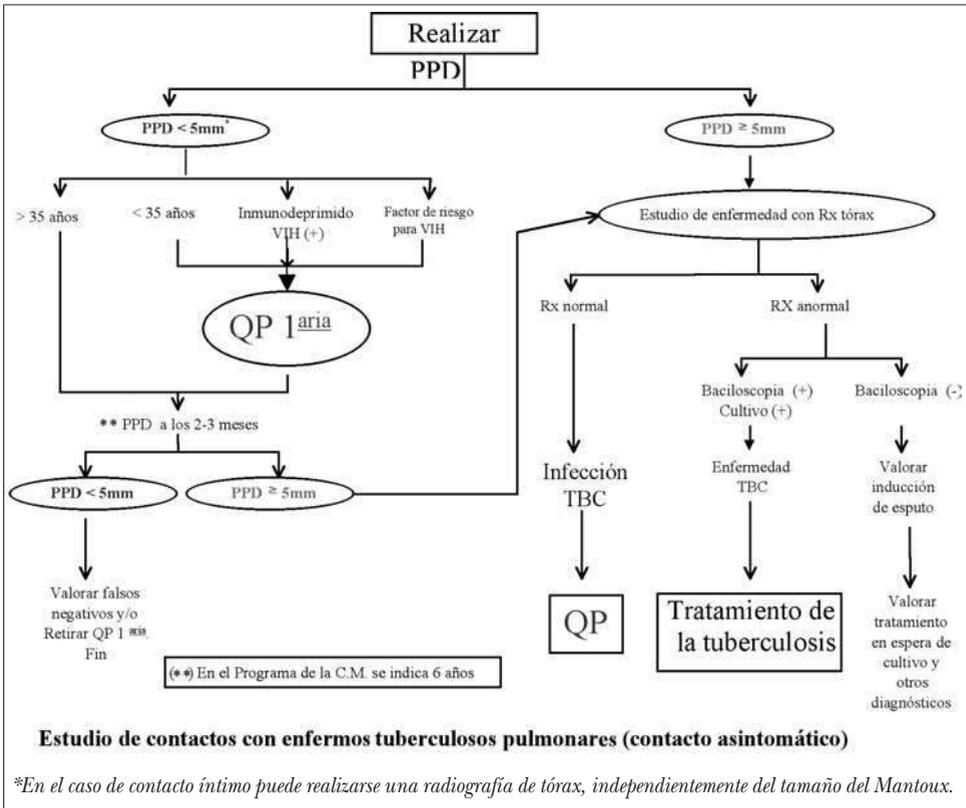


FIGURA 6. Diagrama del estudio de contactos.

Los inmigrantes presentan una prevalencia de infección superior a la población autóctona y, aunque en el momento de su llegada presentan pocos casos de tuberculosis (las restrictivas leyes de inmigración hacen que la población que se decide a emigrar sea la más fuerte y sana de estos países), la mayoría acaban presentando esta enfermedad en los primeros 5 años desde su llegada. Probablemente relacionado con las condiciones de debilitamiento a que se somete esta población en el país de acogida (hacinamiento, explotación o desnutrición).

Debido a la escasa evidencia que hay, parece descartar que exista una importante transmisión de tuberculosis de la población inmigrante a la población autóctona, y que las vías de transmisión preferentes

son entre los propios inmigrantes, por un lado, y entre la población autóctona, por otro. En el caso de los inmigrantes, una gran parte de su patología va a depender de la situación socioeconómica, tanto en el país de origen como en el de acogida.

Las siguientes intervenciones, efectuadas para el control de la tuberculosis en una comunidad, han demostrado un claro impacto en la disminución de la endemia: a) mejora de las condiciones socioeconómicas, y b) aplicación de tratamientos eficaces, que dan lugar a unas elevadas tasas de curación. Tanto la quimioprofilaxis como la vacunación masiva a recién nacidos han tenido un escaso o nulo impacto.

Se han realizado varios estudios de prevalencia de infección tuberculosa en po-

blación inmigrante en España. Los resultados obtenidos van desde un 79% en El Ejido (Almería), hasta un 4,8% en Las Palmas (34%, Barcelona, 36%, Comunidad de Madrid, 18% en Alicante, 41%, Navarra), siendo la media de los diferentes estudios de 30 casos por 100 inmigrantes. Esta variabilidad entre las distintos estudios parece que podrían explicarse no por el origen de los inmigrantes, sino que más bien podría atribuirse a su edad y, sobre todo, al tiempo de estancia en España y a sus condiciones socioeconómicas^(32,33).

La tuberculosis en población inmigrante presenta una serie de características especiales como el hecho de que suele ir acompañada de una mayor tasa de resistencia antibiótica y la mayor asociación a otros factores de riesgo. La enfermedad tuberculosa es poco frecuente en el momento de la llegada de los inmigrantes, pero su desarrollo se produce en los primeros 5 años de residencia del inmigrante en el país de acogida, con una mayor frecuencia del diagnóstico de tuberculosis en torno a los 2-3 años de su llegada. En este intervalo influyen múltiples factores, como la edad (más corto en menores de 25 años), el continente de origen (menor en europeos y americanos) o el ámbito del estudio (más corto en instituciones). Los inmigrantes se infectan años antes en su país de origen y las situaciones de debilitamiento a las que se ven sometidos (por ej., hacinamiento, desnutrición, explotación) les hacen desarrollar tuberculosis por reactivación endógena de esos bacilos adquiridos tiempo atrás³⁴. Las resistencias antibióticas de *M. tuberculosis* en los inmigrantes no tratados previamente, son bastante superiores a la de España, en la gran mayoría de los países que aportan un mayor número de población inmigrante, como Ecuador, Marruecos, Colombia, China o Perú. El país de origen del inmigrante es el factor que más influye en la probabilidad de presentar cepas resistentes a los fármacos habituales, sobre todo a la iso-

niacida. En los últimos años Ecuador se está convirtiendo en el país de procedencia de la mayor parte de los inmigrantes que residen en España, en detrimento de Marruecos y tiene unas tasas de resistencia a varios fármacos (multidrogoresistencia-TBMDR) del 6,6%. En un estudio realizado en la provincia de Castellón, se ha detectado una tasa total de resistencia del 5%. Entre los pacientes españoles, las resistencias totales han sido del 3,7% y entre los pacientes extranjeros, del 13,1%. En casos de nuevo diagnóstico se ha encontrado un 3,2% de resistencias en españoles y un 13,9% en extranjeros; en casos de pacientes con tratamiento previo, un 6,7% en españoles y ninguno en inmigrantes⁽³⁴⁾.

El 71,9% de las cepas con resistencia la tienen a un solo fármaco; el 18,7%, a 2 fármacos, y el 9,4%, a más de 2 fármacos. Los casos multirresistentes han supuesto un 9,4% de las resistencias y, con relación al total de la población estudiada, el 0,5%. Y de todas las variables analizadas, la única relacionada con la aparición de resistencias ha sido la nacionalidad extranjera (*odds ratio* [OR] = 3,87; $p < 0,001$). *Por esto parece razonable, al menos hasta conocer la sensibilidad exacta de la cepa de M. tuberculosis, el empleo inicial de cuatro fármacos antituberculosos, en lugar de tres.*

Los trabajos actuales han demostrado que la posibilidad de transmisión de tuberculosis de los inmigrantes a la población autóctona es escasa. De la misma manera, la infección de un inmigrante por una persona autóctona del país de acogida es muy escasa.

CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN LOS INMIGRANTES

Las medidas que debemos adoptar para el control de la tuberculosis en los inmigrantes son:

- La mejor medida para el control de la TB en cualquier comunidad es el diagnóstico temprano y el tratamiento pre-

- coz de los casos, hasta conseguir su curación.
- La localización de los infectados con riesgo alto de tener tuberculosis para poder ofrecerles quimioprofilaxis correcta.
 - Iniciar quimioprofilaxis en grupos de riesgo alto y en los casos en que se demuestre una infección reciente (últimos 2 años); en los coinfectados por *M. tuberculosis* y VIH se debe recomendar y asegurar su cumplimiento.
 - Otras medidas:
 - Identificación de los sospechosos de tener tuberculosis (por ej., pacientes con tos y/o expectoración prolongada).
 - Realización de pruebas específicas (baciloscopia, radiografía de tórax, cultivo y otros) para confirmar el diagnóstico,
 - Tratamiento y curación de los casos.

Diagnóstico precoz de la enfermedad tuberculosa en inmigrantes

Para un diagnóstico temprano (en casos sospechosos), la técnica más recomendada es una radiografía de tórax, que permite sospechar tanto lesiones indicativas de actividad como imágenes residuales. Complementándose con la baciloscopia de esputo para la detección de casos activos.

Cumplimiento terapéutico

Similar a la población autóctona, uno de los grandes problemas a los que nos enfrentamos a la hora del tratamiento de la tuberculosis es el incumplimiento terapéutico. En los pacientes inmigrantes presentan además unas características propias que facilitan el incumplimiento terapéutico. Éstas son:

- Barrera idiomática.
- Las diferencias culturales.
- Baja percepción de enfermedad.
- Gran movilidad geográfica, con escaso arraigo social.

- La situación de irregularidad legal, que se asocia a desconfianza ante los organismos sanitarios oficiales.

Infección tuberculosa y quimioprofilaxis en los inmigrantes

Para indicar la quimioprofilaxis secundaria en esta población hemos de tener en cuenta algunas variables: fiabilidad del diagnóstico de infección, elevado riesgo de evolución hacia la enfermedad del paciente, eficacia de la pauta terapéutica empleada y su toxicidad, así como cumplimiento de estas pautas por parte de la población inmigrante. En la actualidad, el diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ITL) se basa en dos datos complementarios: la demostración de que no hay enfermedad tuberculosa (ausencia de clínica, radiografía normal y baciloscopia negativa) y la prueba tuberculínica, mediante la técnica de Mantoux.

Según los datos actuales, estaría justificado intervenir mediante quimioprofilaxis en conversores recientes, en niños menores de 5 años con un Mantoux de más de 10 mm, en personas de entre 16 y 35 años con un Mantoux de más de 15 mm.

Considerando de forma conjunta las ventajas e inconvenientes analizados, se puede concluir que no están justificadas la búsqueda de infectados ni la quimioprofilaxis en los inmigrantes que no presentan síntomas ni tienen otro factor de riesgo de tener tuberculosis. En estos inmigrantes la actitud debe ser similar a la adoptada ante la población autóctona.

Conclusiones

La prevalencia de la infección tuberculosa es mayor en los inmigrantes que en la población española, sobre todo en los subsaharianos.

El desarrollo de enfermedad tuberculosa en los inmigrantes tiene lugar preferentemente en los primeros 5 años de su estancia en el país de acogida.

Las tasas de resistencia a los fármacos antituberculosos son superiores a las de nuestro medio, por lo que se recomienda el uso de cuatro fármacos para su tratamiento hasta conocer los resultados del antibiograma.

Las precarias condiciones de vida de los inmigrantes en el país de acogida, unidas a una mayor prevalencia de esta infección, aumentan el riesgo de reactivación y de reinfección exógena.

La transmisión de la tuberculosis a la población autóctona es escasa; es más frecuente la transmisión entre los propios inmigrantes o a la población con unas condiciones socioeconómicas similares.

La mejor y más avalada política de control de la tuberculosis en inmigrantes consiste en el diagnóstico temprano y tratamiento precoz de los casos de enfermedad tuberculosa.

Las medidas de control que deben aplicarse en los inmigrantes tienen que ser las recomendadas para la población autóctona, ya que ser inmigrante, por sí solo, no constituye un factor de riesgo de tener enfermedad tuberculosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Report 2004. Global tuberculosis control. Surveillance, Planning, Financing. WHO edit. Ginebra 2004.
2. Farga V. Tuberculosis. Historia Natural de la Tuberculosis. Ed. Mediterráneo (2ª ed). 1992; I: 17-26.
3. José A. Caminero Luna. Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER). París. 2003.
4. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. En: Harrison: Principios de Medicina Interna (17ª Ed.). McGraw Hill Editores. 2008; (vol.1); 158: 1006-20.
5. WHO. Report 2007. Tuberculosis: nota descriptiva nº 104. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/print.html. Ginebra, 2007.
6. Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. Ministerio de Sanidad y Consumo 2007. www.msc.es.
7. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 5, Vol 12., 2006.
8. Vidal Pla R. Tuberculosis y micobacteriosis. En: Martín Escribano P, Seisdedos Ramos G y Sanchís Aldás J (eds). Medicina respiratoria 2ª edición. Grupo Aula Médica S.L 2006: 899-923.
9. Caminero Luna JA, Casal Román M, Ausina Ruiz V, Pina Gutiérrez JM, Sauret Valet J. Diagnóstico de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 1996; 32: 85-99.
10. Domínguez del Valle F, Fernández B, Pérez de las Casas M, Marín B, Bermejo C. Clínica y radiología de la tuberculosis torácica. An Sist Sanit Navar. 2007; 30(2): 33-48.
11. Van Dyck P, Vanhenacker FM, Van den Brande P, De Schepper AM. Imaging of pulmonary tuberculosis. Eur J Radiol 2003; 13: 1771-85.
12. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martínez-Rodríguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. Eur J Radiol 2004; 51(2): 139-49.
13. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. Clin Infect Dis 2002; 34: 365-70.
14. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion and reversion. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 15-21.
15. Pai M, Menzies D. Interferon gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? Clin Infect Dis 2007; 44: 74-7.
16. Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Shim TS. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. Eur Respir J 2006; 28: 24-30.
17. Burrell J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. Radiographics 2007; 27: 1255-73.
18. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Mino H. Uptake rates of 18Ffluorodeoxyglucose and 11C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. Chest 2003; 124: 893-901.
19. Steingart KR, Henry M, Ramsay A, Cunningham J, Urbanczik R, Perkins MD, Abdel Aziz M, Pai M. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2006; 6: 570-581.

20. Rieder HL, Chiang CY, Rusen ID. A method to determine the utility of the third diagnostic and the second follow-up sputum smear examinations to diagnose tuberculosis cases and failures. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 384-91.
21. Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, Daley CL, Kitski AL. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2238-40.
22. Dunlap NE, Harris RH, Benjamin WH, Harden JW, Hafner D. Laboratory contamination of mycobacterium tuberculosis cultures. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1702-4.
23. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, Sánchez E, Piñedo Y, Saravia JC, Salazar C, Oberhelman R, Hollm-Delgado MG, La Chira D, Escombe AR, Friedlan JS. Microscopic-observation drug- susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006; 355: 1539-50.
24. Wiener RS, Della-Latta P, Schluger NW. Effect of nucleic acid amplification for Mycobacterium tuberculosis on clinical decision making in suspected extrapulmonary tuberculosis. *Chest* 2005; 128: 102-7.
25. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005; 365: 130-4.
26. International standards for tuberculosis care. WHO, 2006.
27. Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylá J, Domínguez JÁ, García JM, Vidal R. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. En: Recomendaciones SEPAR. Elsevier España, S.L. Barcelona, 2008. (<http://www.separ.es>).
28. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1169-227.
29. WHO. The global MDR-TB and XDR-TB. Response plan (2007-2008). Geneva: WHO; 2007. Disponible en : http://www.who.int/tb/publications/2007/global_response_plan.pdf
30. Gallardo Carrasco J, Redondo Sánchez J, García Pérez J, Ramos Martos A, Ricote Belinchon M, Rodríguez Barrientos R, Gómez García M. Tuberculosis. Procedimientos en enfermedades respiratorias (PROCEDER). *Ars Médica*, 2008; 7-60.
31. Grupo de Estudio de Contactos de la UITB. Documento de Consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 151-6.
32. Sanz-Peláez O, Caminero-Luna JL, Pérez-Arellano JL. Tuberculosis e inmigración en España. Evidencias y controversias *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 259-69.
33. Ramos JM, Gutiérrez F. Situación actual en España. Influencia de la emigración. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 277-8.
34. Ramos JM, Pastor C, Masía MM, Cascales E, Royo G, Gutiérrez-Rodero F. Examen de salud en la población inmigrante: prevalencia de infección tuberculosa latente, hepatitis B, hepatitis C, infección por el VIH y sífilis. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2003; 21: 540-2.

Capítulo 13

Infecciones respiratorias en el paciente inmunosuprimido

O. Rajas Naranjo¹, J. Aspa Marco¹, P. Usetti Gil²,
C. García-Gallo²

¹*Servicio de Neumología. Hospital de La Princesa. Madrid.*

²*Servicio de Neumología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid*

RESUMEN

Las infecciones pulmonares cursan con especial gravedad en los pacientes inmunosuprimidos, especialmente en aquellos receptores de trasplante, ya sea de órgano sólido (TOS), o hematopoyético de células madre (THCM); de hecho, este tipo de complicaciones son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en dichas poblaciones. En los últimos años, y gracias al empleo universal de la profilaxis antibiótica, la incidencia de complicaciones infecciosas ha disminuido significativamente; no obstante, el pulmón sigue siendo su principal órgano diana. La neumonía es especialmente frecuente en el trasplante pulmonar por la denervación bronquial del injerto, la isquemia de la vía aérea, la ausencia de drenaje linfático y la frecuente colonización de la vía aérea, tanto del donante como del receptor. En el trasplante hepático las infecciones pulmonares son las segundas en frecuencia después de las intraabdominales, mientras que en el trasplante renal son menos frecuentes por el menor trauma quirúrgico y los niveles inferiores de inmunosupresión. El espectro de microorganismos causales sigue

un patrón temporal y es similar en los distintos receptores de trasplante.

Las infecciones pulmonares en los receptores de trasplante constituyen un reto diagnóstico y terapéutico para los clínicos. Su pronóstico puede mejorar con una adecuada valoración clínica, el empleo escalonado de las técnicas diagnósticas disponibles y un tratamiento empírico eficaz.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones pulmonares cursan con especial gravedad en los pacientes inmunosuprimidos, bien como primera manifestación de su inmunodeficiencia, bien como complicación de ella y dentro de esta población, este tipo de complicaciones cobra especial relevancia entre los receptores de trasplantes, ya sea de órgano sólido (TOS) o hematopoyético de células madre (THCM), en los que supone una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.

La gran mayoría (aproximadamente tres cuartas partes) de las complicaciones pulmonares son de etiología infecciosa y los motivos de esta especial vulnerabilidad son varios: déficit en las defensas del hués-

ped, gran cantidad de potenciales patógenos y la atenuación de la respuesta clínica a la infección por la alteración en la respuesta inflamatoria. El cuadro clínico que presentan es muy similar en todas las etiologías y se ha dado en llamar síndrome de neumonitis febril, constando fundamentalmente de fiebre y alteraciones radiológicas, además de tos, disnea e hipoxemia. Antes de continuar, debemos concretar a qué pacientes designamos como inmunosuprimidos, y son aquellos que se definen más por la susceptibilidad a ciertas infecciones que por la alteración en algunos test concretos de laboratorio. En resumen, serían los afectados por las siguientes situaciones:

- Linfoma o leucemia.
- Neoplasias sometidas a tratamientos inmunosupresores.
- Trasplantes de órganos y su correspondiente terapia inmunosupresora.
- Neutropenia (menos de 500 neutrófilos/mm³).
- Tratamientos con drogas inmunosupresoras, incluidos los corticoides a altas dosis, administrados por cualquier causa.
- Pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Defectos congénitos en la defensa inmunitaria.

En este capítulo no abordaremos, dadas sus especiales características, ni los defectos inmunitarios congénitos, ni la infección por VIH, y nos centraremos fundamentalmente en los pacientes trasplantados.

PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS) Y HEMATOPOYÉTICO DE CÉLULAS MADRE (THCM). GENERALIDADES

Los pacientes inmunosuprimidos, y en particular los receptores de un trasplante, presentan un equilibrio a veces precario,

entre la necesaria inhibición de la respuesta inmune que evita el rechazo del órgano trasplantado y el riesgo potencial de infección. La magnitud del problema de las infecciones pulmonares en este último grupo de pacientes es inmenso, dada su gran frecuencia y su alta morbimortalidad; según datos de la Organización Nacional de Trasplantes⁽¹⁾, en España se realizaron 4.167 THCM en 2003 y 3.629 TOS en 2004 (1.040 trasplantes hepáticos, 2.186 renales, 294 cardíacos, 7 cardio-pulmonares y 102 bi-pulmonares). En ellos, la aparición de una complicación pulmonar supone un obstáculo imprevisto que puede alterar negativamente la funcionalidad del órgano trasplantado y poner en peligro tanto la viabilidad de éste como la propia vida del paciente.

Los TOS y THCM emergieron en los años 60 como una nueva aproximación terapéutica a la enfermedad humana y representan uno de los hitos médicos del siglo XX. Impulsados por los avances en la inmunobiología básica y en los cuidados clínicos, el TOS surge como el estándar de cuidado para pacientes seleccionados con disfunción orgánica severa vital, y el THCM se ha convertido en una importante opción de tratamiento para pacientes con un amplio espectro de trastornos hematológicos (neoplásicos o no), genéticos, autoinmunes y tumores sólidos. Aunque ofrecen ampliar la supervivencia a muchos pacientes con condiciones que de otro modo serían letales, dichas técnicas no están exentas de riesgos. Si bien los avances en las técnicas quirúrgicas, el manejo de la inmunosupresión, la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades infecciosas han convertido la supervivencia a largo plazo en un objetivo posible, los receptores de trasplantes siguen teniendo un riesgo elevado de complicaciones graves, infecciosas o no. Los factores que aumentan el riesgo de complicaciones pulmonares incluyen el estado de inmunosupresión del receptor, las técnicas

quirúrgicas empleadas en la extracción de órganos, los regímenes de acondicionamiento con quimiorradioterapia que preceden a los THCM y los mecanismos inmunes que median las respuestas injerto-contrahuésped y huésped-contrainjerto.

El manejo de estas complicaciones, en especial las infecciosas, en los receptores de trasplante, constituyen un reto diagnóstico y terapéutico, que requiere una colaboración multidisciplinaria entre clínicos, radiólogos y patólogos, así como métodos complementarios moleculares. Su pronóstico puede mejorar con una adecuada valoración clínica, el empleo escalonado de las técnicas diagnósticas disponibles y un tratamiento empírico eficaz.

TRANSPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS)

La incidencia de complicaciones infecciosas tras el trasplante ha disminuido con la introducción de estrategias profilácticas y el perfeccionamiento en el tratamiento inmunosupresor⁽²⁾. Los pulmones representan órganos especialmente vulnerables y permanecen como lugar destacado de infecciones tanto en receptores de trasplantes pulmonares como cardíacos, siendo el segundo lugar más frecuente en receptores de trasplantes hepáticos (tras las infecciones intraabdominales)^(3,4). El trasplante renal tiene la incidencia más baja de infecciones pulmonares, en parte por el menor nivel de inmunosupresión requerido por estos pacientes.

Complicaciones pulmonares infecciosas

La variedad de microorganismos responsables es similar entre los receptores de diferentes órganos sólidos y la secuencia en la que aparecen en el curso postrasplante es bastante característico y con un patrón predecible^(2,3,5) (Fig. 1). De forma esquemática, el primer mes postrasplante está influido por el riesgo de infección consecuencia del trauma quirúrgico y la estancia

en UCI y en menor grado, por el inicio de los agentes inmunosupresores. Es por ello que predominan las infecciones bacterianas nosocomiales, de forma similar a la población quirúrgica general⁽²⁾. Los receptores están expuestos a dichos patógenos durante su recuperación postquirúrgica, aunque en el caso de receptores de trasplante pulmonar es la única vía de infección a través de la transmisión del donante^(3,4). La segunda etapa se extiende desde los meses 1^o al 6^o, un periodo de máxima y sostenida inmunosupresión con el objetivo de minimizar el rechazo agudo⁽³⁾, caracterizada por la aparición de patógenos oportunistas (*Citomegalovirus*, *Aspergillus* y *Pneumocystis jirovecii*). Tras los seis primeros meses, se alcanza un tercer estadio, en el que la función del injerto en la mayoría de los pacientes es lo suficientemente estable como para permitir la reducción del nivel de inmunosupresión y, en consecuencia, las infecciones son debidas principalmente a patógenos comunes adquiridos en la comunidad. Las infecciones oportunistas ocurren de forma menos frecuente en esta etapa tardía, pero permanecen especialmente prevalentes en el subgrupo de pacientes que requieren aumento de la inmunosupresión para el tratamiento del rechazo crónico o de episodios recurrentes de rechazo agudo^(2,3). De todos modos, esta secuencia puede verse alterada por el empleo de profilaxis universal frente a CMV y *P. jirovecii*.

Neumonía bacteriana

Puede ser nosocomial (NN) o adquirida en la comunidad (NAC). El tiempo de inicio, patógeno responsable y evolución, son distintas para ambas. La NN es casi exclusivamente una complicación perioperatoria, en la que predominan los gérmenes gram negativos, aunque también se encuentran *S. aureus* y especies de *Legionella*; existe un incremento preocupante en la prevalencia de *S. aureus* metilicín-resisten-

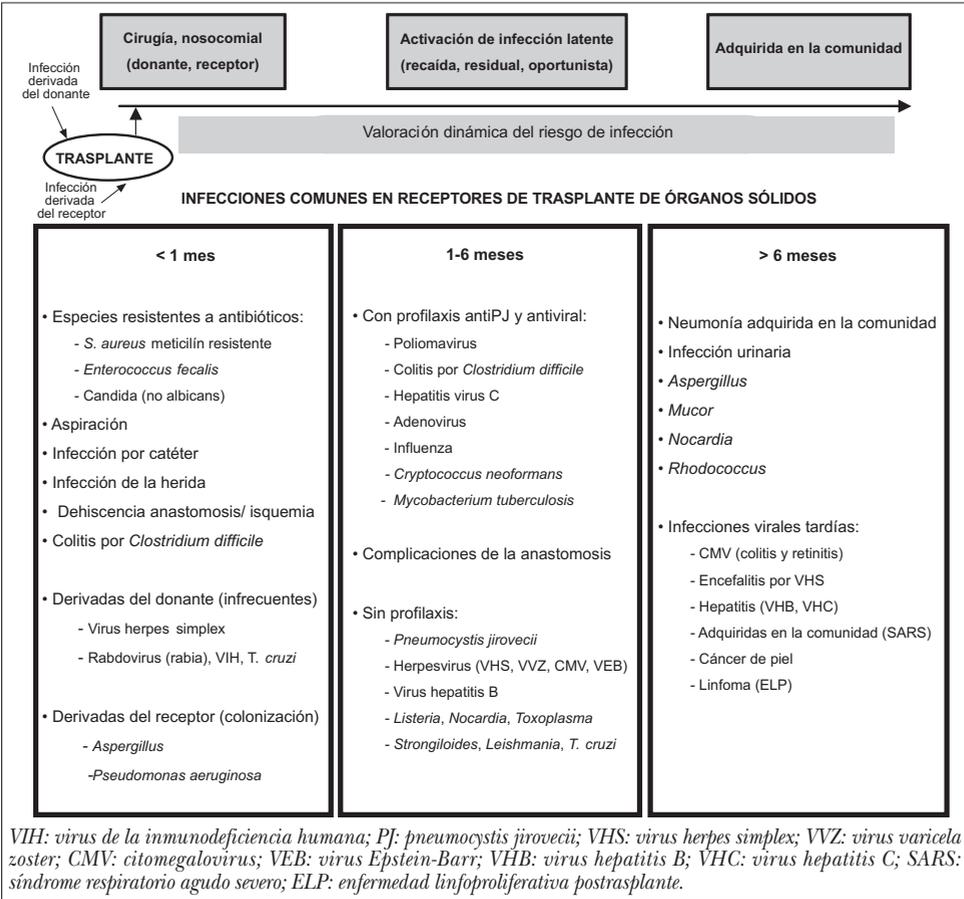


FIGURA 1. Cronología de las complicaciones infecciosas tras el TOS. Modificado de 5.

te, que deberá tenerse en cuenta al iniciar el tratamiento⁽²⁾. El principal factor de riesgo para padecer una NN es la necesidad de ventilación mecánica prolongada postrasplante. La disminución del reflejo tusígeno, que a menudo acompaña a la manipulación quirúrgica del tórax o del abdomen superior, también contribuye a dicho riesgo. Entre los receptores de trasplante pulmonar, existen factores adicionales que pueden potenciar el compromiso de las defensas pulmonares locales como la estrechez de las anastomosis bronquiales, la disminución del reflejo tusígeno por la denervación pulmonar, la disrupción de los

linfáticos pulmonares y la debilidad del sistema mucociliar, resultantes del daño isquémico a la mucosa bronquial. La transferencia pasiva de una neumonía oculta inicialmente adquirida por el donante es otra circunstancia única al trasplante pulmonar^(2,6). Aunque la incidencia de NN ha disminuido a menos del 10% en trasplantes hepáticos y cardíacos⁽⁷⁻⁹⁾, y alrededor de un 15% en pulmonares⁽⁶⁾, la mortalidad permanece elevada.

La NAC ocurre más tarde en el periodo postrasplante y *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y especies de *Legionella* se encuentran entre los patógenos

identificados con más frecuencia. La respuesta al tratamiento es generalmente excelente, con cifras de mortalidad entre 0-33%^(2,7,8).

Las infecciones por *Nocardia* han disminuido recientemente en su incidencia, en orden a 0,2-2,1%, y esta tendencia se ha atribuido a la introducción de los regímenes inmunosupresores basados en la ciclosporina, que han permitido el uso de dosis reducidas de corticoides y, más recientemente, al amplio uso de sulfonamidas para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*^(2,7,10). No obstante, los clínicos deben permanecer particularmente vigilantes a esta infección en aquellos pacientes a los que el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol no haya sido administrado por alergia o se ha suspendido tras el primer año. La infección debida a este microorganismo es más común más allá del primer mes tras el trasplante y puede cursar de forma asintomática o de forma subaguda con fiebre, tos no productiva, dolor torácico pleurítico, disnea, hemoptisis y pérdida de peso. La diseminación al cerebro, piel y tejidos blandos ocurre en más de un tercio de los pacientes infectados. La radiografía de tórax y la tomografía demuestran, típicamente, uno o varios nódulos que pueden ser cavitados. La mortalidad directamente atribuible a las infecciones por *Nocardia* oscila entre el 0-30% entre las diversas poblaciones receptoras de TOS^(2,10).

Tuberculosis

Esta infección se ha documentado en el 0,5-2% de los receptores de TOS en EE.UU. y Europa^(2,4,11), pero es superior al 15% en receptores en áreas endémicas^{4,12}. Aunque en los países desarrollados es relativamente infrecuente postrasplante, el porcentaje anual de infección es unas 30-100 veces superior a la población general^(2,4,11). Se cree que el mecanismo predominante para desarrollar tuberculosis acti-

va tras un TOS es por la reactivación de una infección latente y, de forma menos frecuente, a través de brotes nosocomiales e incluso transmisión del donante⁽²⁾. El inicio de la infección ocurre generalmente dentro del primer año tras el trasplante y cerca del 50% de los pacientes tienen tuberculosis restringida a los pulmones^(4,11). Aunque la fiebre es el síntoma más común de presentación en pacientes con enfermedad diseminada, sólo se encuentra en dos tercios de los pacientes con tuberculosis pulmonar. Las anomalías radiológicas son muy variables, con infiltrados focales, nódulos miliares, derrame pleural, infiltrados intersticiales difusos y, menos frecuentes, infiltrados cavitados^(2,4). La mortalidad permanece elevada, en cifras en torno al 25-40%, aunque en pacientes que completan el tratamiento, la respuesta es altamente favorable y la mortalidad disminuye^(2,11).

Infecciones por micobacterias no tuberculosis (MNT)

Entre los trasplantados pulmonares, las MNT pueden ser más frecuentes que *M. tuberculosis* como causa de infección pulmonar^(2,4,11), y la mayoría son producidas por *Mycobacterium avium complex*. Estos cuadros tienden a ocurrir tarde en el periodo postrasplante, y se asocian al rechazo crónico en más del 50% de los casos. El tratamiento resulta en mejoría clínica en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados y este tipo de infección no suele ser una causa primaria de muerte. La infección por MNT es menos frecuente en otro tipo de TOS, con afectación pulmonar en menos del 2% de los receptores de trasplante cardíaco^(2,4).

Citomegalovirus (CMV)

Es el patógeno viral más común encontrado en los TOS. La infección puede ocurrir por transmisión del virus con el injerto o por reactivación del virus latente

en el receptor. El mayor riesgo lo tienen los pacientes seronegativos (CMV-) que reciben órganos de donantes seropositivos (CMV+), y estas infecciones primarias son las más severas. El uso de anticuerpos antilinfocitos como terapia de inducción e inmunosupresión también aumenta la probabilidad y severidad de la infección en receptores susceptibles^(2,4). La infección por CMV típicamente ocurre de 1-3 meses tras el trasplante, aunque el comienzo de la clínica a menudo se retrasa en pacientes que reciben profilaxis; es con frecuencia subclínica, manifestándose como una viremia asintomática, o bien puede presentarse como una enfermedad clínica tipo mononucleosis, "síndrome CMV", con fiebre, malestar general y leucopenia; otras veces existe participación órgano específica de los pulmones, hígado, miocardio, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. Los hallazgos radiológicos son, de forma similar, inespecíficos, con opacidades en vidrio deslustrado, consolidaciones del espacio aéreo y nódulos. Además, la infección por CMV provoca una profunda alteración del sistema inmune y facilita, consecuentemente, el desarrollo de infecciones secundarias, particularmente fúngicas^(2,4). Participa además en la génesis y desarrollo del rechazo agudo y crónico y favorece el desarrollo de síndromes linfoproliferativos postrasplante⁽²⁾. Las estrategias profilácticas antivirales están bien desarrolladas y la incidencia de neumonitis por CMV oscila entre 0-9,2% entre receptores de trasplante hepático, 0,8-6,6% en trasplantados cardiacos y menos de 1% en trasplantados renales^(2,7,8). Tras el trasplante pulmonar, la incidencia oscila entre 15-55% y esta alta frecuencia es consistente con el concepto de que el pulmón es el sitio principal de latencia del CMV y de ese modo, grandes cantidades del virus pueden ser transmitidas en el órgano donado^(2,4,13). El diagnóstico de neumonía por citomegalovirus se establece de forma segura mediante la

demostración de las inclusiones virales en tejido pulmonar.

Otros virus respiratorios comunitarios

Las infecciones debidas a estos virus (influenza, parainfluenza, adenovirus y virus respiratorio sincitial-VRS), son frecuentes en la población general y, si bien no está claro si los receptores de TOS están en mayor riesgo, sí existe mayor propensión de estos patógenos de afectar a su tracto respiratorio inferior y de ese modo causar enfermedad más severa. Los porcentajes más elevados de infección viral entre receptores de TOS figuran entre los trasplantes pulmonares, con afectación de más de un 21% de los pacientes^(2,4,14); sin embargo, puede influir en esos datos el hecho de que la monitorización clínica y funcional es más estrecha en ellos. Las infecciones por el VRS e influenza ocurren estacionalmente, mientras que las provocadas por adenovirus y parainfluenza se ven durante todo el año. Los pacientes con afectación del tracto respiratorio inferior, en forma de bronquiolititis o neumonitis, presentan típicamente fiebre, disnea, tos y sibilancias. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar sólo sutiles cambios intersticiales, mientras que la TAC es más sensible y a menudo muestra consolidaciones en vidrio deslustrado o nódulos. El diagnóstico definitivo depende de la demostración del virus en las secreciones respiratorias⁽⁴⁾.

La mortalidad de estas infecciones varía entre 0-20% en los diversos TOS, pero el mayor riesgo de secuelas a largo plazo (rechazo crónico) está, obviamente, limitado a los TOS pulmonares^(2,4).

***Pneumocystis jirovecii* (PJ)**

La neumonía por PJ es una infección menos frecuente desde la introducción generalizada de la quimioprofilaxis; previo al inicio de la misma, la incidencia descrita era del 33% en los TOS cardiaco y pulmonar, 11% en hepático y 4% en el renal y cardia-

co^(2,15). El mayor riesgo de neumonía por PJ desciende más allá del segundo al sexto mes postrasplante, y el riesgo disminuye significativamente más allá del primer año para todos los grupos trasplantados excepto para los pulmonares; en estos últimos, cuando existe rechazo crónico del injerto, puede ser necesario mantener la profilaxis de forma indefinida. La neumonía por PJ típicamente se presenta de forma subaguda con disnea, fiebre y tos y, entre las anormalidades radiológicas, mejor demostradas mediante TAC, hay típicamente opacidades bilaterales intersticiales, alveolares o en vidrio deslustrado⁽¹⁵⁾ (Fig. 2). El diagnóstico se puede establecer mediante lavado broncoalveolar solo, en aproximadamente el 90% de los casos, pero la realización de biopsias transbronquiales puede mejorar el rendimiento diagnóstico.

A pesar del tratamiento efectivo, los porcentajes de mortalidad superan el 90% para las infecciones que ocurren en los 6 primeros meses y del 40% para infecciones más tardías⁽⁴⁾. En los TOS pulmonares es importante recordar que la neumonía por PJ puede presentarse con patrones histológicos atípicos, incluyendo inflamación granulomatosa.

Aspergillus

Aunque muchos hongos endémicos y oportunistas se han identificado como causa de infecciones pulmonares en pacientes trasplantados, las especies de *Aspergillus* son con mucho las más frecuentes y letales. La incidencia de aspergilosis invasiva se aproxima al 5% entre los TOS de hígado, corazón y pulmón, aunque ocurren con considerable menor frecuencia en el renal^(2,7,8). La enfermedad invasiva se diagnostica con mayor frecuencia dentro de los 6 primeros meses y casi siempre afecta al pulmón. La diseminación a sitios distantes, particularmente el cerebro, ocurre en una minoría de pacientes. Los síntomas son inespecíficos e incluyen fiebre, tos, dolor torácico pleurítico y hemoptisis. Radiológicamente, la asper-

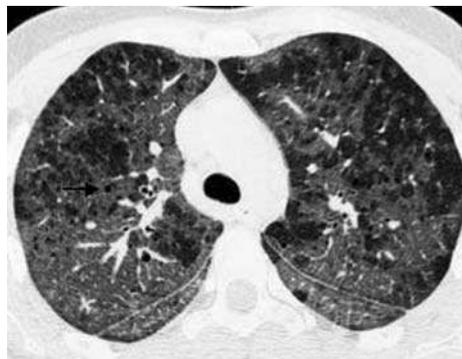


FIGURA 2. TAC torácica: opacidades bilaterales intersticiales y en vidrio deslustrado por infección por *Pneumocystis jirovecii*.

gilosis pulmonar puede aparecer como opacidades únicas o múltiples, cavidades o consolidación alveolar. El signo del halo, considerado un hallazgo altamente característico de aspergilosis invasiva en el THCM, es infrecuente y se considera menos específico en poblaciones con TOS. El diagnóstico puede ser problemático, pues *Aspergillus* se cultiva del esputo en sólo el 8-34% y del lavado broncoalveolar en el 45-62% de los pacientes con enfermedad invasiva⁽²⁾.

La población trasplantada de pulmón es única en su predisposición para la infección por *Aspergillus*, así como en sus manifestaciones clínicas^(4,16). Además del daño isquémico de las vías aéreas, está la necesidad adicional de inmunosupresión en esta población (comparado con otros TOS), para controlar el rechazo del injerto, lo que incrementa la susceptibilidad a la infección fúngica. Esto puede oscilar desde la colonización hasta la enfermedad invasiva. La traqueobronquitis aislada y la infección de la anastomosis bronquial debida a *Aspergillus* (Fig. 3) son entidades completamente distintas a la neumonía por *Aspergillus*. La aspergilosis endobronquial únicamente se encuentra en la población trasplantada de pulmón, con una frecuencia observada de alrededor del 5%^(2,4,17).

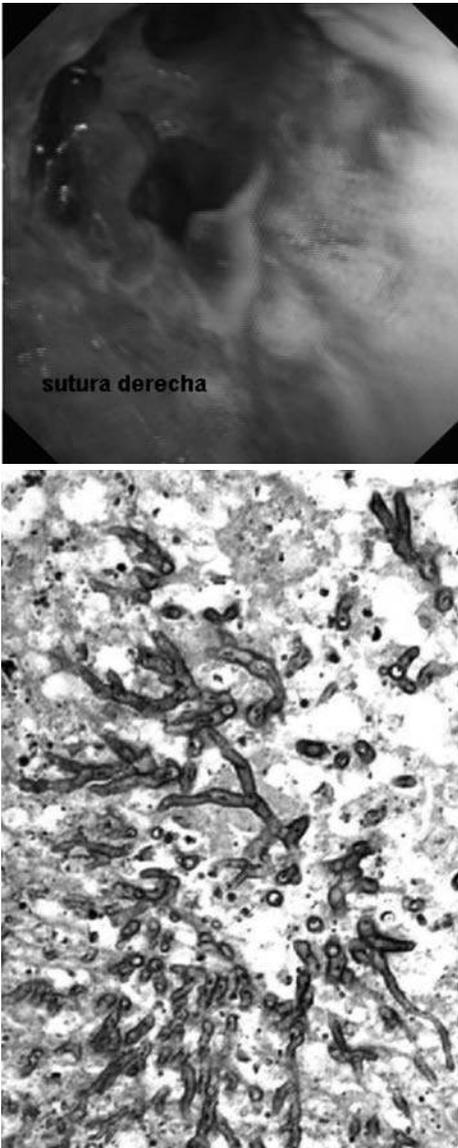


FIGURA 3. Infección de anastomosis bronquial por *Aspergillus* tras trasplante pulmonar.

Otras infecciones fúngicas

Además de *Aspergillus*, otros hongos que pueden causar enfermedad pulmonar incluyen *Cryptococcus neoformans*, *Candida*, *Mucor* y algunos restringidos a áreas geográficas endémicas (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces der-*

matitidis). En general, los hallazgos de presentación de esas infecciones fúngicas no son ni clínica ni radiológicamente diferentes y todas tienen el potencial de causar enfermedad diseminada añadida a la neumonía. Las especies de *Candida* son responsables de serias infecciones postrasplante como sepsis, abscesos intraabdominales e infecciones urinarias, pero la afectación pulmonar es llamativamente rara. La única y notable excepción es la infección de la anastomosis bronquial que ocasionalmente ocurre tras el trasplante pulmonar. Un patógeno pulmonar emergente es *Scedosporium apiospermum* (antes conocido como *Pseudallescheria boydii*). Este organismo causa infección en la mayoría de las poblaciones con TOS. La enfermedad pulmonar invasiva es una característica en aproximadamente el 50%, aunque la afectación endovascular y del SNC son también frecuentes.

Complicaciones no infecciosas

Entre las complicaciones no infecciosas asociadas a los pacientes receptores de un TOS figuran, por una parte, las relacionadas con el periodo perioperatorio, con características diferentes según el tipo de órgano trasplantado y, por otra, ciertas entidades que pueden ser comunes a todos ellos (Tabla 1). A continuación comentaremos solamente alguna de estas últimas por su especial relevancia.

Trastornos neoplásicos

- Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELP): este término se aplica a un espectro de respuestas proliferativas anormales de células B, que comprende desde la hiperplasia policlonal benigna a los más comúnmente encontrados linfomas malignos. El virus Epstein-Barr (VEB) se ha identificado como el estímulo que provoca dicha proliferación. Los receptores del VEB, que adquieren la infección primaria al mismo

TABLA 1. Complicaciones no infecciosas del trasplante de órgano sólido (TOS).

1. Complicaciones perioperatorias	
• Trasplante hepático	Soporte ventilatorio prolongado Síndrome de distrés respiratorio agudo Derrame pleural (trasudado- derecho o bilateral) Disfunción diafragmática derecha Calcificaciones pulmonares metastásicas Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar
• Trasplante pulmonar	Edema pulmonar transitorio de reperfusión Síndrome de distrés respiratorio agudo: "fracaso primario del injerto" Dehiscencia de la anastomosis bronquial-neumotórax Estenosis de la anastomosis bronquial Hiperinsuflación aguda del pulmón nativo Disfunción diafragmática por daño del nervio frénico Rechazo agudo del injerto
• Trasplante cardiaco	Atelectasias Edema pulmonar Derrame pleural Mediastinitis Disfunción diafragmática por daño del nervio frénico
• Trasplante renal	Calcificaciones pulmonares metastásicas Edema pulmonar Eventos tromboembólicos
2. Trastornos neoplásicos	
• Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (virus Epstein-Barr)	
• Carcinoma broncogénico	
• Carcinoma hepatocelular	
3. Enfermedad pulmonar inducida por agentes inmunosupresores	
• Neumonitis intersticial secundaria a rapamicina (Sirolimus)	

Modificado de 2.

tiempo que el trasplante de órgano, son los que tienen mayor riesgo de desarrollar una ELP. También están implicados la mayor intensidad de inmunosupresión y, en particular, el uso de anticuerpos antilinfocito. Probablemente como reflejo de la magnitud de la inmunosupresión empleada, la incidencia de la ELP es sólo del 1-2% entre los trasplantados de hígado y riñón, mientras que en receptores de corazón o pulmón es del 5-7%. La incidencia de esta entidad es mayor dentro del primer año postrasplante⁽²⁾.

- Otras neoplasias pulmonares: el carcinoma broncogénico se ha documentado en 1,6-4,1% de los TOS cardiacos. Puede también surgir en el pulmón nativo de los receptores de trasplante pulmonar único con enfermedad pulmonar crónica subyacente o fibrosis pulmonar, la mayoría de los cuales han sido fumadores. La incidencia del cáncer broncogénico tras el trasplante pulmonar es de 2-3,7% en pacientes con patología crónica y superior en casos de fibrosis. Entre los trasplantes hepáticos con una historia pretrasplante de car-

cinoma hepatocelular, el pulmón es el sitio más frecuente de recurrencia y suele aparecer dentro de los dos primeros años del trasplante⁽²⁾.

TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO DE CÉLULAS MADRE

El término "trasplante hematopoyético de células madre" (THCM) ha sustituido al empleado previamente "trasplante de médula ósea" por reflejar una gama más amplia de tipos de donantes de células madre que actualmente están disponibles: médula ósea, sangre de cordón fetal o factor de crecimiento estimulante de sangre periférica, entre otros. Cuando el trasplante procede del propio paciente se denomina autólogo, si es de un gemelo idéntico se llama singénico y si es de un individuo no relacionado o un hermano no idéntico será alogénico. Antes de la infusión de células madre se administran, típicamente, altas dosis de quimioterapia con o sin radiación corporal total para eliminar la médula ósea, maximizar la eliminación de células tumorales y en el caso de THCM alogénicos, inducir una inmunosupresión para prevenir el rechazo⁽²⁾. Las complicaciones pulmonares postrasplante, infecciosas o no, probablemente consecuencia de este régimen de acondicionamiento, ocurren en más de un 60% de los THCM⁽¹⁸⁾. Todas ellas tienden a presentarse dentro de periodos de tiempo bien definidos (Fig. 4). El tiempo e intensidad de las terapias citorreductoras, el patrón de reconstitución inmunológica que le sigue y el uso de estrategias profilácticas frente a agentes infecciosos, influyen en la duración de dichos intervalos. Si bien las complicaciones infecciosas son más frecuentes en pacientes con THCM alogénico por el requerimiento de mayor inmunosupresión, los síndromes de daño pulmonar agudo de causa no infecciosa ocurren en trasplantes alogénicos y autólogos con frecuencia similares⁽²⁾.

Complicaciones pulmonares infecciosas

A pesar de las estrategias profilácticas y los avances en el diagnóstico y tratamiento, la neumonía sigue siendo la causa más importante de muerte tras el THCM. Los factores que aumentan la vulnerabilidad del receptor a la neumonía incluyen la neutropenia prolongada antes del trasplante, la afectación de la inmunidad humoral y celular asociada con la terapia inmunosupresora y la enfermedad injerto-contrahuésped⁽²⁾.

Bacterias

La neumonía bacteriana puede ocurrir en cualquier momento tras el THCM pero es particularmente prevalente durante el periodo preinjerto, de profunda neutropenia. Los patógenos gram-negativos, especialmente *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, predominan en los 100 primeros días postrasplante, mientras que los gram-positivos como *S. pneumoniae* causan la mayoría de las infecciones tardías⁽¹⁹⁾. Comúnmente se anuncia por fiebre, aunque los síntomas y signos respiratorios pueden estar ausentes en el paciente neutropénico. Las anomalías radiológicas también pueden ser sutiles o estar ausentes.

Tuberculosis

En áreas no endémicas, la tuberculosis es infrecuente tras el THCM. Los factores de riesgo para desarrollar esta infección incluyen el THCM alogénico, la radiación corporal total y la enfermedad crónica injerto-contrahuésped. El tiempo de inicio de la infección es variable y la mayoría de los pacientes presentan afectación pulmonar caracterizada por fiebre, tos e infiltrados radiológicos⁽²⁾. Las infecciones por micobacterias no tuberculosas son infrecuentes.

Citomegalovirus (CMV)

En este contexto, la infección por CMV difiere de la producida en los TOS. Con-

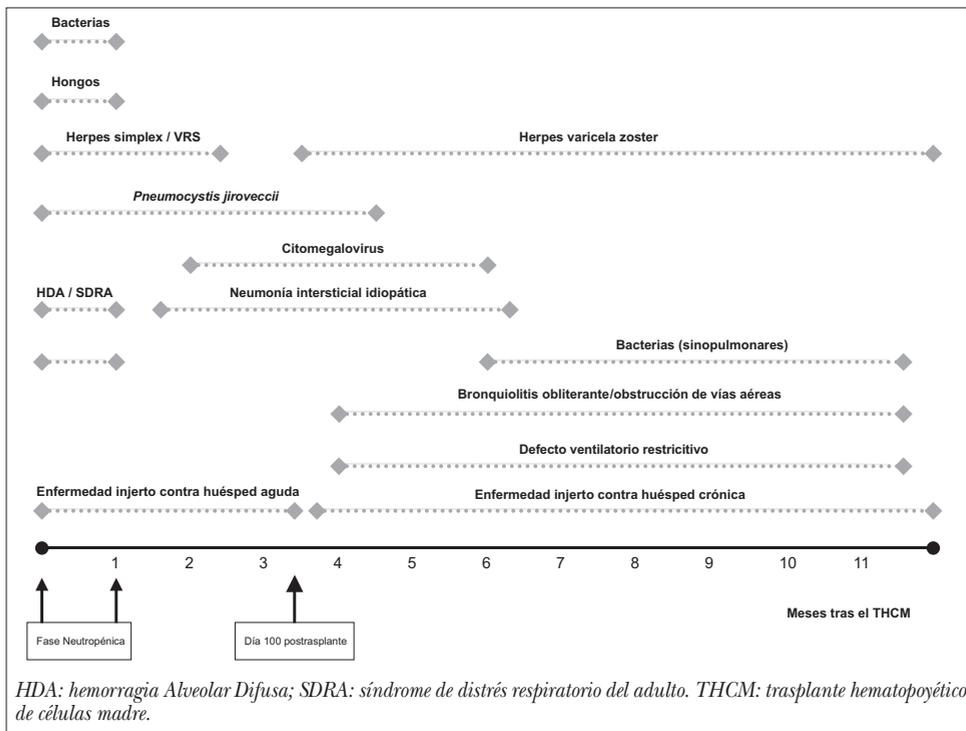


FIGURA 4. Cronología de las complicaciones pulmonares que ocurren tras el trasplante hematopoyético de células madre (THCM). *Modificado de 2.*

cretamente, los receptores de THCM allogénicos tienen un elevado riesgo de desarrollarla debido a la reconstitución retrasada de la sensibilidad de las células T citotóxicas y la necesidad de tratamiento inmunosupresor para prevenir la enfermedad de injerto-contra-huésped. Sin profilaxis antiviral, la incidencia en estos casos es de un 20-35%, comparado con el 1-6% tras el THCM autólogo^(2,4,20). La mayoría de los episodios de enfermedad por CMV se deben a la reactivación del virus latente en receptores CMV+. Los pacientes CMV- que reciben THCM de un donante CMV+ tienen menor riesgo de enfermedad que los receptores CMV+, lo que contrasta con los TOS^(2,4). En la era preprofilaxis, el inicio de la neumonía por CMV ocurría casi invariablemente entre el trasplante y el día 10°. El uso de profilaxis ha reducido la inci-

dencia de esta complicación, pero también ha modificado el inicio de la enfermedad a un periodo más tardío. La presentación clínica de la neumonía por CMV no es distintiva; son típicos la tos no productiva, fiebre e hipoxemia, con rápida progresión a un fracaso respiratorio en algunos casos. Los hallazgos radiológicos son similares a los descritos en los TOS.

Otros virus respiratorios

El VRS, influenza A y B y parainfluenza, suponen la mayoría de las infecciones respiratorias virales que no son por CMV y, de forma colectiva, se aíslan de aproximadamente un tercio de los THCM ingresados con enfermedad respiratoria aguda. El VRS es el más frecuente. La mayoría de los pacientes presentan inicialmente un cuadro de afectación de vías aéreas superiores

y la progresión a neumonía ocurre de forma más frecuente en asociación con VRS y parainfluenza. La neumonía por herpes simple típicamente surge tras la aspiración o diseminación contigua desde la orofaringe infectada, mientras que la neumonía por herpes zoster ocurre en el contexto de la diseminación de la infección y la viremia⁽²⁾.

Infecciones fúngicas invasivas

La aspergilosis invasiva supone una de las complicaciones más devastadoras de los THCM, que afecta fundamentalmente, aunque no de forma exclusiva, a los THCM alogénicos y representa la principal causa de muerte por infección en este grupo^(2,21). En contraste con las infecciones bacterianas, CMV y *P. jirovecii*, para los que las estrategias profilácticas han disminuido su incidencia, la de la aspergilosis invasiva parece estar aumentando entre receptores alogénicos y actualmente se aproxima al 10-15%^(2,22). Tanto los receptores alogénicos como, autólogos tienen mayor riesgo durante el periodo preinjerto, cuando la neutropenia es el factor de riesgo subyacente, sin embargo, los alogénicos experimentan un segundo periodo de vulnerabilidad coincidiendo con el desarrollo de enfermedad crónica de injerto-contrahuésped⁽²⁾. En la mayoría de los casos, la infección está confinada a los pulmones, aunque con cierta frecuencia existe afectación sinusal y del SNC. Los síntomas de presentación más comunes son la tos y la disnea; el dolor torácico pleurítico y la hemoptisis son importantes, aunque no específicos, y reflejan la tendencia del microorganismo a invadir vasos sanguíneos y causar infarto pulmonar. La fiebre puede estar ausente en dos tercios de los pacientes⁽²⁾. Los hallazgos radiológicos iniciales incluyen nódulos únicos o múltiples, cavidades y consolidaciones segmentarias o subsegmentarias. En los últimos estadios de la infección, un secuestro de tejido necrótico pulmonar pue-

de separarse del parénquima circundante, resultando en el signo del halo, más frecuente en los pacientes neutropénicos⁽²⁾. Establecer un diagnóstico definitivo de aspergilosis pulmonar invasiva supone gran dificultad y más del 30% de los casos no son reconocidos *ante mortem*.

Otros hongos, incluyendo *Rhizopus*, *Acremonium*, *Mucor* y *Penicillium* son una causa infrecuente de infección fúngica invasiva tras el THCM. Los factores de riesgo son la severa neutropenia, tratamiento con corticoides y las transfusiones^(4,21).

***Pneumocystis jirovecii* (PJ)**

La neumonía por PJ en el THCM tiene un inicio y una progresión más fulminante que en pacientes con TOS. En ausencia de profilaxis, complica el curso clínico de hasta el 16% de los THCM alogénicos pero, entre los pacientes que reciben profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, el riesgo de infección se reduce hasta un nivel insignificante. Sin embargo, dicho fármaco es pobremente tolerado por estos pacientes, principalmente por la supresión medular asociada y las reacciones adversas, lo que requiere la interrupción del fármaco que se produce en más de un 60% de los pacientes⁽⁴⁾. La media de inicio de la neumonía por PJ es de 60 días tras el trasplante. Los síntomas y signos clínicos no son diferentes de otras causas de neumonía difusa. Las anomalías radiológicas no difieren de los TOS. A pesar de un tratamiento efectivo, la mortalidad es superior al 90% en las infecciones que ocurren en los 6 meses iniciales y del 40% en infecciones más tardías⁽²⁾.

Complicaciones no infecciosas

Si bien la incidencia de las complicaciones pulmonares infecciosas ha disminuido por la profilaxis, las no infecciosas han emergido como causa principal de morbimortalidad tras el THCM. El edema pulmonar no cardiogénico es la compli-

cación más común en el periodo más temprano postrasplante y puede resultar de la toxicidad pulmonar inducida por drogas, sepsis, aspiración, transfusiones de sangre o enfermedad aguda injerto-contrahuésped⁽²⁾. Otro tipo de complicaciones no infecciosas se resumen en la tabla 2.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La valoración inicial del paciente inmunosuprimido con fiebre e infiltrados pulmonares debe incluir la evaluación de la gravedad de la enfermedad y su extensión mediante los datos de la historia clínica, exploración física, hemograma, bioquímica, gasometría arterial, sedimento y cultivo de orina, hemocultivos y cultivo y tinción de Gram del esputo, así como pruebas de imagen. Hay que conocer la naturaleza del proceso que conlleva a la inmunosupresión y el momento en que se presenta la complicación. El diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye causas infecciosas y no infecciosas (Tablas 1 y 2) (Figuras 1 y 4). A veces la desaparición de la fiebre tras el antibiótico es la única evidencia que sugiere una infección. Además, hay que tener en cuenta que es posible la coexistencia de procesos tanto infecciosos como no infecciosos, así como infecciones polimicrobianas. Por suerte, existen factores que pueden orientar hacia el posible origen de la enfermedad^(2,5) (Tabla 3).

Dado que el diagnóstico precoz y el inicio rápido del tratamiento influyen en la supervivencia, es necesario ser agresivos para conocer la etiología e iniciar lo antes posible una terapia específica⁽⁵⁾. Si bien los datos obtenidos de las exploraciones comentadas más arriba son útiles para una primera aproximación diagnóstica, en muchas ocasiones es necesario obtener una muestra histológica para llegar al diagnóstico definitivo. Para ello disponemos de diferentes técnicas, que pueden ser invasivas o no:

TABLA 2. Complicaciones no infecciosas del trasplante hematológico de células madre (THCM).

- Síndrome de neumonía idiopática
- Hemorragia alveolar difusa
- Síndrome de toxicidad pulmonar diferida
- Bronquiolitis obliterante-obstrucción crónica al flujo aéreo
- Enfermedad pulmonar venooclusiva
- Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
- Fracaso respiratorio

Modificado de 2

TABLA 3. Factores que influyen en la etiología de las complicaciones postrasplante.

- Intervalo entre inicio de inmunosupresión y complicación pulmonar
- Tipo de inmunosupresión
- Dosis y duración del tratamiento inmunosupresor
- Tipo de órgano trasplantado
- Complicaciones del órgano trasplantado
- Coexistencia de otras enfermedades concomitantes
- Infección por virus inmunomoduladores

Técnicas no invasivas

Esputo

La recogida de estas muestras debe ser rutinaria para realizar tinción de Gram y cultivo. El esputo inducido es más útil para el estudio citológico y el diagnóstico de micobacterias y *P. jirovecii*.

Lavado nasofaríngeo

Es útil en el diagnóstico de infecciones por influenza, parainfluenza, adenovirus y VRS. Actualmente se emplean anticuerpos monoclonales que aumentan su rentabilidad diagnóstica.

Técnicas de imagen

La existencia de pequeñas alteraciones en la radiografía de tórax obliga a comparar con radiografías previas y a realizar exploraciones más sensibles, como la TAC torácica, que puede mostrar anomalías a pesar de que la radiografía sea normal y detecta de forma precoz infiltrados en los pacientes neutropénicos con fiebre. Además define la extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y orienta en la toma de muestras cuando se realizan técnicas invasivas.

El tiempo de aparición del infiltrado, sus características y la evolución de la imagen radiológica también orientan al diagnóstico⁽²³⁾. Los tipos de infiltrados más frecuentemente encontrados son: a) infiltrado alveolar con broncograma aéreo por ocupación del espacio aéreo por material denso. Si el inicio es brusco suele ser causado por una infección bacteriana, mientras que si la progresión es lenta puede deberse a una infección fúngica o una tuberculosis; b) infiltrado intersticial o peribroncovascular, que es más típico de infecciones por CMV y *P. jirovecii*. En los receptores de trasplante pulmonar podría indicar la existencia de rechazo del injerto; c) lesiones nodulares con bordes bien definidos, cavitadas o no, cuya causa más frecuente son hongos y *Nocardia*. Cuando existe cavitación también hay que descartar *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Otras alteraciones frecuentes son derrame pleural, atelectasia y adenopatías (Tabla 4).

Determinaciones séricas

Las serologías pueden no ser muy útiles en la valoración inicial del paciente inmunosuprimido, pues en ocasiones no tienen anticuerpos específicos. Suele incluir detección de antígenos (pp65 para CMV y detección sérica de un antígeno polisacárido de la pared del *Aspergillus fumigatus*) y PCR. La detección de la carga viral de CMV es de gran utilidad para la terapia an-

ticipada⁽²⁾. En el caso de infección por CMV o *Aspergillus* la detección de estos antígenos en el pulmón de pacientes inmunosuprimidos con cuadro clínico-radiológico compatible podría ser la base para iniciar terapia específica, aunque el diagnóstico de certeza sea histológico. La detección sérica del antígeno galactomanano es muy útil en el diagnóstico de las infecciones fúngicas, sobre todo en el caso de enfermedad diseminada y también se emplea para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Técnicas invasivas

La selección del procedimiento más adecuado depende de la naturaleza y localización de la lesión pulmonar (Fig. 5). Así, por ejemplo, para infiltrados difusos centrales sería más rentable realizar una broncoscopia con biopsia transbronquial, mientras que para las lesiones nodulares la técnica elegida podría ser la punción guiada por TAC o incluso la biopsia pulmonar abierta o por toracoscopia.

Broncoscopia

Debe realizarse de forma precoz y tiene una alta rentabilidad diagnóstica que facilita la instauración precoz de tratamiento específico. Permite la exploración del árbol bronquial y la recogida de muestras²⁴. Es la técnica de elección cuando la TAC torácica muestra infiltrados centrales difusos. Entre los procedimientos que nos permite llevar a cabo figuran:

- **Lavado bronquioalveolar (LBA):** permite explorar mayor campo pulmonar y el material obtenido puede ser procesado para múltiples gérmenes. Es de gran utilidad en el diagnóstico de *P. jirovecii*, CMV, infecciones fúngicas y micobacterias. Además es útil para el diagnóstico de complicaciones pulmonares no infecciosas⁽²⁵⁾. La muestra se considera válida si existe menos de un 1% de células epiteliales.

TABLA 4. Diagnóstico diferencial radiológico (infección/no infección).

Patrón de TAC	Infección	No infección
Reticular	Raro	Agua, reacción a drogas
Nódulos		
- Centrolobulillares	Común	Hipersensibilidad, bronquiolitis
- <i>Tree-in-bud</i>	Común	Aspiración gástrica
- <i>Random</i> (al azar)	Infrecuente	Metástasis
Consolidación lobar		
- Vidrio deslustrado	Común	Agua, sangre, drogas
Consolidación		
- Segmentaria	Común	Atelectasias
- No segmentaria	Común	Infartos

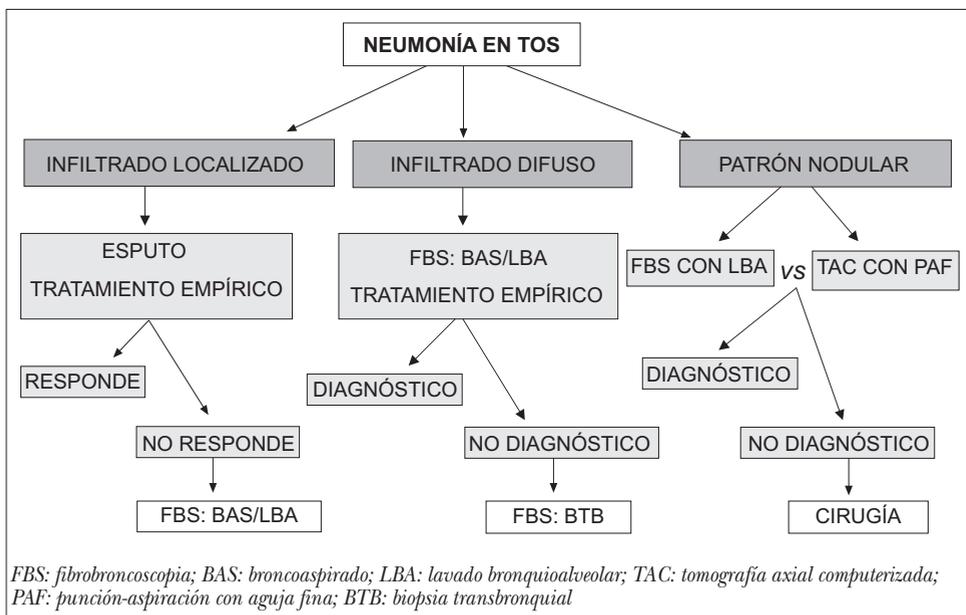


FIGURA 5. Técnicas invasivas en el diagnóstico de neumonía en el trasplante de órgano sólido (TOS).

- **Punción transbronquial:** su rentabilidad es mayor si se realiza guiada por TAC en aquellos casos en los que se demuestre un infiltrado pulmonar localizado y con fácil acceso a la lesión mediante broncoscopia.
- **Biopsia transbronquial:** permite distinguir entre colonización o infección en casos de infecciones virales o fúngi-

cas, así como descartar otros procesos subyacentes en el mismo paciente, como la existencia de daño pulmonar por drogas o el desarrollo de rechazo del injerto en el caso del trasplante pulmonar.

También está indicada cuando existe mala evolución clínica y ausencia de respuesta al tratamiento.

Biopsia pulmonar

Puede ser abierta o por videotoracoscopia, y se realiza cuando con las exploraciones anteriores no se ha llegado a un diagnóstico o cuando éstas no pueden realizarse.

APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA

Ya hemos comentado previamente la necesidad, en muchas ocasiones, de iniciar tratamiento empírico sin disponer de un diagnóstico etiológico. No obstante, si la sospecha diagnóstica es de neumonía bacteriana, el inicio del tratamiento empírico debe ser inmediato y comprende antibióticos con actividad frente a bacilos gram-negativos, incluyendo *Pseudomonas* spp y bacilos gram-positivos. Se añadirán antifúngicos en pacientes neutropénicos con antígeno galactomanano positivo y en aquellos con deterioro clínico a pesar del tratamiento.

La reducción del tratamiento inmunosupresor en los pacientes trasplantados es eficaz hasta que la infección aguda es controlada, aunque aumenta el riesgo de rechazo⁽⁵⁾. En aquellos pacientes en los que exista insuficiencia respiratoria progresiva, se debe valorar precozmente el inicio de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ya que disminuye de la necesidad de ventilación mecánica, que en estos pacientes se asocia con un peor pronóstico de la complicación pulmonar⁽²⁶⁾.

Una vez se disponga del germen causal se debe iniciar lo antes posible el tratamiento específico:

a. Neumonía bacteriana: se iniciará tratamiento antibiótico específico en base al antibiograma. La infección por neumococo o gérmenes atípicos tiene muy buena respuesta al tratamiento con las nuevas fluoroquinolonas. En caso de infección por gérmenes gram-positivos el tratamiento de elección podría ser con vancomicina o linezolid (éste con menor toxicidad renal). Si la infección está causada por *P. aeruginosa*, habrá

que emplear β -lactámicos con acción antipseudomona como piperacilina-tazobactam o meropenem.

b. Aspergilosis: disponemos de tres clases de fármacos: polienos, azoles y equinocandina. La anfotericina B (1-1,5 mg/kg/día) se consideraba el tratamiento de elección pero en la actualidad se utiliza la anfotericina liposomal por ser menos nefrotóxica. Los azoles tienen buena biodisponibilidad oral y baja toxicidad, por lo que el voriconazol es un fármaco también muy empleado y actualmente de elección, aunque precisa control estrecho de los niveles de ciclosporina y tacrolimus⁽²⁷⁾. La dosis empleada habitualmente es 6 mg/kg/12 h i.v. el primer día, seguido de 4 mg/kg/12 h durante siete días, pudiendo continuar el tratamiento oral (200 mg/12 horas). La caspofungina es también muy eficaz en aquellos pacientes con mala respuesta o tolerancia a los fármacos anteriores. Se administra una primera dosis de 70 mg y después una única dosis diaria de 50 mg, no requiere ajuste de dosis.

La duración de la terapia depende de la localización de la infección, la enfermedad de base del paciente y la respuesta al tratamiento. Habitualmente se prolonga al menos dos semanas. En aquellos casos con fracaso del tratamiento puede iniciarse terapia combinada con varios antifúngicos. Además del tratamiento farmacológico, la cirugía puede ser una alternativa terapéutica en aquellos pacientes con lesión pulmonar única, con hemoptisis recurrente o si existe sobreinfección bacteriana²⁸.

c. Citomegalovirus: se emplea ganciclovir (5 mg/kg/12 h i.v.) durante 2-3 semanas ajustado a función renal. Se podría valorar el empleo adicional de gammaglobulina hiperinmune frente a CMV en casos de enfermedad grave, aunque hasta el momento no hay datos que de-

- muestren mayor eficacia⁽²⁾. Posteriormente se continúa con valganciclovir oral durante tres meses para disminuir el riesgo de recaída. Durante el tratamiento se debe realizar de forma periódica una antigenemia para valorar la respuesta al tratamiento. Si no existe buena respuesta hay que sospechar la existencia de resistencia al ganciclovir y valorar tratamiento con foscarnet.
- d. Otros virus respiratorios: el tratamiento es limitado, por lo que la principal estrategia es la prevención mediante vacunación que debe ser administrada tanto a los pacientes como a los contactos estrechos. El empleo de amantadina o rimantadina durante las primera 48 horas desde el inicio de los síntomas disminuye la duración y gravedad de los mismos⁽²⁾.
- e. *Pneumocistis jirovecii*: el tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX: trimetoprim: 15-20 mg/kg y sulfametoxazol: 75-100 mg/kg), v.o. o v.i, dividido en cuatro dosis⁽²⁹⁾. La duración del tratamiento será de 14 días. También puede utilizarse pentamidina, con el inconveniente de que sólo existe vía parenteral y tiene mayor toxicidad que el TMP-SMX. El empleo de corticoides en la neumonía por *P. jirovecii* debe realizarse a dosis elevadas y descenso rápido en dos semanas.
- f. Tuberculosis: se recomienda la misma combinación de fármacos que en la población general. Sin embargo hay que tener en cuenta el riesgo elevado de hepatotoxicidad, sobre todo en pacientes con trasplante hepático, así como la interacción de la rifampicina con la ciclosporina y tacrolimus, que obliga a la monitorización estrecha de los niveles séricos de estos fármacos.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

En los pacientes inmunosuprimidos se deben potenciar algunos cambios en la ac-

tividad diaria con el fin de disminuir en lo posible la exposición a agentes patógenos. Hay que promover el lavado de manos siempre que se vaya a manipular la comida y no consumir alimentos crudos que no hayan sido correctamente lavados, así como evitar también alimentos no pasteurizados. Además debe evitar el contacto con personas que presenten infección respiratoria, los ambientes cerrados o aquellos en los que se estén realizando obras⁽⁵⁾.

La profilaxis farmacológica de infecciones en pacientes inmunosuprimidos incluye tres estrategias principales: vacunación, profilaxis antimicrobiana y terapia preventiva. En los pacientes que se encuentran en lista de espera para trasplante hay que administrar la vacuna tétanos-difteria, la vacuna antigripal que se repetirá anualmente y la vacuna antineumocócica si no se había administrado previamente, y que se repetirá cada 3-5 años⁽⁵⁾. También es importante realizar la prueba de Mantoux a estos pacientes. En caso de que el resultado sea positivo y no haya datos de infección tuberculosa activa, se realizará quimioprofilaxis con isoniazida.

- Profilaxis antibacteriana: se realiza en aquellos pacientes sometidos a trasplante en el periodo perioperatorio. La elección del antibiótico variará en función de las colonizaciones previas de cada paciente, de los cultivos de las muestras obtenidas durante la intervención y del tipo de trasplante realizado.
- Profilaxis antifúngica: los gérmenes mas frecuentes son *Candida* y *Aspergillus*. La profilaxis debe ser individualizada según cada paciente y tipo de trasplante. En los pacientes sometidos a trasplante pulmonar se realiza en todos los casos profilaxis con anfotericina nebulizada. Otros pacientes en los que hay que valorar la profilaxis antifúngica son aquellos con insuficiencia renal, poli-transfundidos, con estancias prolonga-

das en UCI, colonización previa por hongos o si se ha realizado tratamiento con antibiótico de amplio espectro⁽³⁰⁾.

- Profilaxis antiCMV: se realiza en aquellos pacientes con elevado riesgo de infección por CMV, como en los receptores CMV- que reciben un órgano de un donante CMV + (D+/R-)⁽³¹⁾. Para ello se administra ganciclovir i.v. durante tres semanas y posteriormente se continúa la profilaxis con valganciclovir v.o. En los receptores de trasplante pulmonar D+/R-, la administración conjunta de globulina hiperinmune antiCMV puede disminuir el desarrollo de enfermedad⁽³²⁾. La profilaxis también ayuda a prevenir otras infecciones virales (herpes simple, varicela zoster, Epstein-Barr) y fúngicas⁽⁵⁾. Tras la finalización de esta profilaxis, en los pacientes con alto riesgo o bien desde el inicio en los casos de menor riesgo de infección por CMV, estaría indicado realizar terapia preventiva. Consiste en diagnosticar la infección por CMV antes del inicio de los síntomas y se realiza detectando de forma periódica una posible infección por CMV mediante la determinación de la antigenemia, viremia y cultivo de *shell-vial*. En aquellos casos en que los resultados son positivos se inicia tratamiento con ganciclovir o valganciclovir para evitar la progresión de la infección a enfermedad por CMV.
- Profilaxis anti-*Pneumocystis*: se realiza con TMP-SMX (80/160 cada 12 horas, tres veces a la semana) y puede prolongarse hasta el primer año. También debe administrarse en aquellos pacientes en los que haya que aumentar la inmunosupresión⁽³³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Nacional de Trasplantes. En. <http://www.ont.es>.
2. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(1): 22-48.
3. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338(24): 1741-51.
4. Stewart S. Pulmonary infections in transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(8): 1219-31.
5. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2601-14.
6. Weill D, Dey GC, Hicks RA, et al. A positive donor gram stain does not predict outcome following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(5): 555-8.
7. Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, et al. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. Spanish Transplantation Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27(2): 324-31.
8. Lenner R, Padilla ML, Teirstein AS, Gass A, Schilero GJ. Pulmonary complications in cardiac transplant recipients. *Chest* 2001; 120(2): 508-13.
9. Torres A, Ewig S, Insausti J, et al. Etiology and microbial patterns of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver transplantation. *Chest* 2000; 117(2): 494-502.
10. Husain S, McCurry K, Dauber J, Singh N, Kusne S. Nocardia infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(3): 354-9.
11. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27(5): 1266-77.
12. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2001; 60(3): 1148-53.
13. Sanchez JL, Kruger RM, Paranjothi S, et al. Relationship of cytomegalovirus viral load in blood to pneumonitis in lung transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72(4): 733-5.
14. Palmer SM, Jr., Henshaw NG, Howell DN, Miller SE, Davis RD, Tapson VF. Community respiratory viral infection in adult lung transplant recipients. *Chest* 1998; 113(4): 944-50.
15. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clin Infect Dis* 1999; 28(2): 240-6.

16. Singh N, Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(3): 258-66.
17. Mehrad B, Paciocco G, Martínez FJ, Ojo TC, Iannettoni MD, Lynch JP, 3rd. Spectrum of Aspergillus infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature. *Chest* 2001; 119(1): 169-75.
18. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996; 109(4): 1066-77.
19. Lossos IS, Breuer R, Or R, et al. Bacterial pneumonia in recipients of bone marrow transplantation. A five-year prospective study. *Transplantation* 1995; 60(7): 672-8.
20. Konoplev S, Champlin RE, Giral S, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(8): 877-81.
21. Shaukat A, Bakri F, Young P, et al. Invasive filamentous fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: clinical, radiologic, and pathologic characteristics. *Mycopathologia* 2005; 159(2): 181-8.
22. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100(13): 4358-66.
23. Donowitz GR, Harman C, Pope T, Stewart FM. The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1991; 151(4): 701-4.
24. Rano A, Agustí C, Jiménez P, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001; 56(5): 379-87.
25. Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R, Zeidler D, Lorenz J. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax* 2001; 56(2): 115-20.
26. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344(7): 481-7.
27. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46(3): 327-60.
28. Herbrecht R, Natarajan-Ame S, Letscher-Bru V, Canuet M. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25(2): 191-202.
29. Masur H. Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 1992; 327(26): 1853-60.
30. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 408-15.
31. Zamora MR. Controversies in lung transplantation: management of cytomegalovirus infections. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(8): 841-9.
32. Valantine HA, Luikart H, Doyle R, et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. *Transplantation* 2001; 72(10): 1647-52.
33. Castro M. Treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Semin Respir Infect* 1998; 13(4): 296-303.

Capítulo 14

Fibrosis quística

L. Máiz Carro¹, R. Girón Moreno²,
M.I. Barrio Gómez de Agüero³, A. Sequeiros González⁴

¹Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

²Servicio de Neumología. Hospital La Princesa. Madrid.

³Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz.

Madrid. ⁴Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid

RESUMEN

La fibrosis quística es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva que condiciona un mal funcionamiento de la proteína CFTR (del inglés *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). La alteración de esta proteína da lugar a un transporte anormal de agua y electrolitos, así como un aumento de la absorción de sodio en las vías respiratorias, que se traduce en la producción de secreciones espesas que alteran el transporte mucociliar y dificultan la eliminación de los microorganismos bacterianos, lo que predispone a una infección crónica que destruye progresivamente el pulmón. El diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos, en el análisis de los valores de cloro en el sudor, en el estudio de las mutaciones del gen y en el estudio de la diferencia de potencial nasal. Las bases del tratamiento de esta enfermedad son la utilización de enzimas pancreáticas en los pacientes con insuficiencia pancreática, una nutrición adecuada, la limpieza mecánica de las secreciones purulentas del aparato respiratorio inferior y el tratamiento antibiótico en las exacerbaciones pulmonares y en la colonización pul-

monar crónica bacteriana. La terapia génica no parece una opción terapéutica en un futuro cercano. Sin embargo, los avances en el conocimiento del funcionamiento de la proteína CFTR han permitido desarrollar una serie de fármacos dirigidos a intentar reducir la degradación de la proteína CFTR o mejorar su funcionalismo.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autonómica recesiva grave más frecuente en la raza blanca con una gran variabilidad de incidencia entre países y razas. La mayoría de los autores estiman una incidencia de 1 cada 2.500-5.000 recién nacidos vivos. En los últimos años la mediana de la expectativa de vida se ha incrementado hasta los 37 años debido a la atención de los pacientes en Unidades de FQ multidisciplinarias y a los nuevos tratamientos⁽¹⁾.

ETIOPATOGENIA

La FQ se produce como consecuencia de la alteración del gen CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) situado en el brazo largo del cromosoma 7⁽²⁾.

Este gen codifica una proteína CFTR que regula el transporte de iónico. El resultado de la ausencia o disfunción de la proteína CFTR es una regulación inadecuada del contenido hidroelectrolítico en los epitelios en los que se expresa esta proteína (pulmón, páncreas, intestino, tracto hepatobiliar, glándulas sudoríparas y conductos deferentes), lo que da lugar a la producción de un moco hiperviscoso que condiciona la mayoría de las manifestaciones de la enfermedad. En la actualidad se han descrito más de 1.500 mutaciones capaces de producir la enfermedad, agrupadas en seis clases, basándose en las alteraciones moleculares a que dan lugar. Se ha intentado determinar en qué medida influye el genotipo sobre la expresión fenotípica de la enfermedad, aunque los resultados obtenidos han sido poco clarificadores.

La afectación pulmonar y sus complicaciones son las que condicionan la mayor morbimortalidad y son las responsables del 95% de los fallecimientos. A nivel pulmonar la gran viscosidad del moco deteriora el aclaramiento mucociliar, conduce a una obstrucción bronquial y a una respuesta inflamatoria anormal con susceptibilidad a la infección endobronquial. Desde los primeros meses de vida es habitual la presencia de algunos microorganismos bacterianos en las vías aéreas inferiores, como *Staphylococcus aureus* y/o *Haemophilus influenzae*. Posteriormente, casi todos los pacientes presentan una colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, que se asocia a un mayor deterioro pulmonar. A partir de los 10 años aumenta la incidencia de colonización por otros microorganismos, muchos de ellos multirresistentes (*Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*). Habitualmente los hongos (los más frecuentes son *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*) no se comportan como patógenos. La incidencia de micobacterias no tuberculosas ha aumentado mucho en las últimas décadas, pero

su aparición no siempre indica que deban tratarse, pues pueden comportarse como simples microorganismos colonizadores.

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

El espectro de las manifestaciones clínicas por FQ se muestra en la Tabla 1.

Sintomatología

La edad de comienzo de los síntomas respiratorios es muy variable⁽³⁾. La clínica respiratoria puede aparecer en la primera infancia o en las formas más leves de la enfermedad en la adolescencia o en la edad adulta. En el lactante puede debutar con clínica de tos persistente, de bronquiolitis o tos pertusoide. Progresivamente, según evoluciona la enfermedad, se desarrollan bronquiectasias y aparece tos productiva. Algunos pacientes también presentan hiperreactividad bronquial. La tos es uno de los primeros síntomas; tos persistente, inicialmente seca y después productiva, con mala respuesta a los tratamientos. El segundo síntoma de importancia es la expectoración, con cambios en el volumen, viscosidad y color, en relación con las exacerbaciones de la enfermedad y la colonización bacteriana. La sinusitis y poliposis también son muy frecuentes.

A lo largo de la evolución los pacientes presentan procesos intercurrentes con exacerbaciones respiratorias. Las exacerbaciones se diagnostican por incremento de la tos, cambios en las características del esputo, inicio o aumento de la disnea, incremento de la frecuencia respiratoria, empeoramiento de la auscultación pulmonar, cambios radiológicos, empeoramiento de la función pulmonar y peor tolerancia al ejercicio. Excepcionalmente pueden asociarse fiebre y leucocitosis. Las exacerbaciones respiratorias se deben a diversos microorganismos, fundamentalmente bacterias y virus. Estos últimos son responsables de alrededor de un 40% de las exacerbaciones.

TABLA 1. Espectro de manifestaciones clínicas en pacientes con fibrosis quística.**Enfermedad pulmonar crónica manifestada por:**

- Colonización/infección persistente con patógenos típicos de fibrosis quística: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*
- Tos y expectoración crónicas
- Alteraciones persistentes en la radiografía del tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación...)
- Obstrucción de las vías aéreas puesta de manifiesto por sibilancias y atrapamiento aéreo
- Pólipos nasales
- Anomalías radiológicas persistentes de los senos paranasales
- Acropaquías

Anomalías gastrointestinales y nutricionales:

- Intestinales: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal
- Pancreáticas: insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente
- Hepáticas: enfermedad hepática crónica puesta de manifiesto por evidencia clínica o histológica de cirrosis biliar focal o de cirrosis multilobular
- Nutricionales: malnutrición proteico-calórica, hipoproteinemias y edema, complicaciones secundarias a deficiencia de vitaminas liposolubles

Síndromes de pérdida de sal: depleción aguda, alcalosis metabólica crónica

Anomalías urogenitales en el varón que provocan azoospermia obstructiva (ausencia bilateral congénita de conductos deferentes)

Exploración física

Los signos clínicos respiratorios varían desde una exploración prácticamente normal a cualquiera de los siguientes signos: deformidad torácica secundaria a hiperinsuflación pulmonar, aumento de la frecuencia respiratoria con tiraje subcostal, intercostal y supraclavicular, alteración de la auscultación pulmonar (estertores, sibilantes), acropaquías (Fig. 1) y pólipos nasales.

Función pulmonar

En los primeros años puede ser normal pero, según avanza la enfermedad, se objetiva un patrón obstructivo, con afectación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y, sobre todo, de los flujos mesoinspiratorios. Por último, se observa un patrón mixto obstructivo y restrictivo con atrapamiento aéreo.

Radiología

Como ocurre con la clínica, las manifestaciones radiológicas pueden ser muy

**FIGURA 1.** Acropaquías en los dedos de las manos en un paciente con fibrosis quística.

variables, desde una radiografía prácticamente normal cuando la afectación es leve hasta la hiperinsuflación pulmonar, bronquiectasias quísticas, condensaciones alveolares, atelectasias, etc., en fases más avanzadas de la enfermedad⁽²⁾ (Fig. 2). En

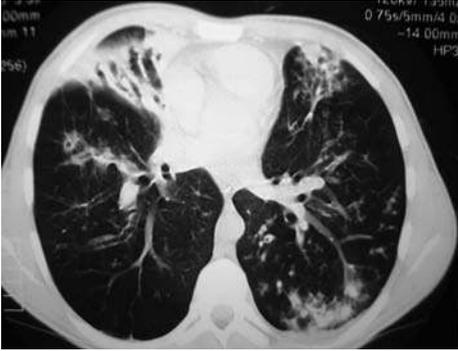


FIGURA 2. Tomografía computarizada de alta resolución: bronquiectasias en un paciente con fibrosis quística.

la radiología de senos se puede observar pansinusitis y, excepcionalmente, mucocelos.

Microbiología

La vigilancia microbiológica, mediante el cultivo de esputo, se realizará cada 1-3 meses y en las exacerbaciones respiratorias. En los pacientes incapaces de expectorar debe recogerse una muestra mediante frotis faríngeo con tos inducida, aspirado nasofaríngeo o esputo inducido. Se aconseja tratar las muestras de estos pacientes en laboratorios de microbiología especializados para poder identificar microorganismos no habituales.

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

- **Atelectasia.** Su causa puede ser la presencia de un tapón mucoso intrabronquial o bien ser secundaria a la destrucción del parénquima pulmonar en fases avanzadas de la enfermedad.
- **Neumotórax.** Se produce por rotura de bullas en la pleura visceral. Aparece en un 5-8% de los pacientes, en general con enfermedad avanzada.
- **Hemoptisis.** Es muy frecuente la hemoptisis leve o expectoración de estrías de sangre en esputo. Su frecuencia aumenta según progresa la enfermedad. La hemoptisis amenazante es una com-

plicación grave que se presenta en un 5-10% de los pacientes. Se debe a la presencia de arterias bronquiales dilatadas y tortuosas que sangran con facilidad, especialmente durante las exacerbaciones respiratorias.

- **Aspergilosis broncopulmonar alérgica.** Se produce por una reacción de hipersensibilidad a *A. fumigatus*. Afecta al 1-15% de pacientes. El diagnóstico de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es particularmente complicado en la FQ debido a la similitud clínica y radiológica que comparten ambas patologías. Existen unos criterios diagnósticos basados en el deterioro clínico, respuesta inmune al hongo y cambios radiológicos y/o funcionales.

MANIFESTACIONES NO RESPIRATORIAS

Las manifestaciones no respiratorias pueden ser muy variadas. La más frecuente es la insuficiencia pancreática exocrina, presente en el 85% de los pacientes⁽⁴⁾.

- **Insuficiencia pancreática.** Puede ser evidente desde el nacimiento o desarrollarse a lo largo del primer año de vida. Se produce una diarrea crónica secundaria a la malabsorción de grasa y proteínas, con deposiciones de características esteatorreicas (abundantes, no muy numerosas, pastosas, de aspecto pálido, brillante y con un olor rancio). La consecuencia es una malnutrición calórico-proteica junto con una pérdida de vitaminas liposolubles.
- **Íleo meconial.** Entre un 10-20% de los pacientes presentan en el periodo neonatal inmediato un cuadro de obstrucción intestinal de comienzo intraútero debido al acúmulo de meconio espeso a nivel del íleon distal. En algunos casos puede producirse una perforación con peritonitis meconial o manifestarse sólo como retraso o a dificultad en la evacuación del meconio.

- **Deshidratación hipoclorémica.** La producción de un sudor con un contenido mayor en cloro de lo normal hace que los pacientes con FQ tengan unas pérdidas hidroelectrolíticas aumentadas. Esto somete a los pacientes a un mayor riesgo de deshidratación en las épocas calurosas y en la lactancia. La deshidratación cursa con alcalosis metabólica hipoclorémica e hipokaliémica.
- **Síndrome de anemia-edemas-hipoproteïnemia.** Esta tríada clínica puede presentarse en lactantes con malabsorción. Aunque no es exclusiva de la FQ su presencia obliga a descartarla.
- **Colestasis neonatal.** Alrededor de un 5% de los recién nacidos afectados de FQ presenta cuadros de ictericia prolongada. Hay que descartar la existencia de una FQ en los lactantes con colestasis prolongada, especialmente si existe el antecedente de íleo meconial.
- **Afectación hepatobiliar.** Del 15 al 60% de los pacientes pueden tener algún tipo de enfermedad hepatobiliar. Su incidencia aumenta con la edad. Las manifestaciones son muy variadas e incluyen esteatosis hepática, colestasis neonatal, cirrosis biliar focal, cirrosis biliar multilobular y complicaciones biliares (colelitiasis, microvesícula, colangitis esclerosante, estenosis del colédoco). Las alteraciones bioquímicas hepáticas son leves o intermitentes y no guardan relación con los hallazgos histológicos.
- **Síndrome de obstrucción intestinal distal.** Se presenta en el 15% de los pacientes con FQ y es casi exclusivo de los insuficientes pancreáticos. Se produce una obstrucción, parcial o total, del intestino delgado distal por la presencia de un contenido intestinal más viscoso de lo normal. La presentación suele ser insidiosa, con dolor abdominal recurrente en fosa ilíaca derecha, presencia de una masa palpable a ese nivel y evidencia radiológica de retención de heces a nivel del íleon terminal y colon derecho.
- **Prolapso rectal.** Se produce en un 10% de los pacientes, y en la mitad de ellos es como debuta la enfermedad. Es más frecuente en menores de 5 años.
- **Reflujo gastroesofágico.** Un 20-25% de los pacientes tienen pirosis y/o sensación de regurgitación. El reflujo está favorecido por la tos y maniobras de fisioterapia respiratoria.
- **Alteración de la tolerancia a la glucosa.** Los pacientes con FQ también tienen una incidencia elevada, del 12%, de diabetes mellitus y de alteración de la tolerancia a la glucosa. La prevalencia de esta diabetes, conocida como diabetes mellitus relacionada con la FQ, aumenta con la edad, con una edad media de comienzo entre los 13 y 16 años. La causa principal es un déficit de insulina, más que una resistencia a la insulina, aunque ésta también puede coexistir.
- **Patología pancreática.** Aparte de la insuficiencia pancreática pueden padecer, sobre todo en edad adulta, pancreatitis agudas recurrentes, pancreatitis crónicas o alteraciones pancreáticas en estudios de imagen, casi exclusivamente en pacientes suficientes pancreáticos.
- **Anomalías urogenitales en el varón.** La ausencia bilateral de conductos deferentes provoca azoospermia obstructiva en el 95% de los pacientes.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes se diagnostican en los primeros meses de vida por infecciones recurrentes del aparato respiratorio y/o malnutrición con retraso ponderoestatural. El diagnóstico de FQ se establece cuando el paciente presenta una o más características clínicas compatibles con la enfermedad o una historia de FQ en hermanos o primos o un cribado neonatal positivo junto con una prueba de laboratorio

que ponga de manifiesto disfunción de la proteína CFTR. La disfunción de la proteína CFTR habitualmente se realiza por la demostración de una concentración de cloro en sudor superior a 60 mmol/l en dos días diferentes o la identificación de dos mutaciones de FQ. En los pacientes en los que las concentraciones de cloro en sudor sean normales y en los que no se hayan identificado las dos mutaciones la demostración de una diferencia de potencial nasal anormal medida en dos días diferentes puede utilizarse como evidencia de disfunción de la proteína CFTR (Tabla 2; Fig. 3)⁽⁵⁾. La FQ diagnosticada en la edad adulta difiere de la forma clásica de presentación en la infancia. Así, aproximadamente el 90% de los pacientes diagnosticados con más de 18 años de edad presenta una alteración de su función pulmonar leve o moderada, sólo el 15% tiene insuficiencia pancreática y es más frecuente la colonización crónica por *H. influenzae* y *S. aureus* que por *P. aeruginosa*⁽⁶⁾.

Diagnóstico de la disfunción de la proteína CFTR

Test del sudor

En la mayoría de las ocasiones, el diagnóstico de FQ se confirma midiendo la concentración de cloro en el sudor. El único método aceptado para la prueba del sudor es el que determina la concentración de cloro en una muestra de sudor de la superficie anterior del antebrazo tras estimulación mediante iontoforesis con pilocarpina y recogida durante unos 30 minutos por el método de Gibson y Cooke o mediante un tubo de espiral de plástico (método Macroduct®, Wescor Inc., Logan, Utah). Esta última técnica presenta menos problemas técnicos, con resultados igualmente satisfactorios que el método de Gibson y Cooke. Se requieren al menos dos pruebas del sudor positivas para el diagnóstico de FQ, que se confirma con concentraciones de cloro en el sudor iguales o superiores a 60 mmol/l. El resul-

TABLA 2. Criterios diagnósticos de fibrosis quística.

Existencia de

- Una o más características fenotípicas de la enfermedad
- O historia familiar de fibrosis quística en hermanos o primos
- O cribado neonatal positivo (tripsinógeno inmunorreactivo)

Más

- Una anomalía de la conductancia transmembrana, medida por:
 - Positividad del test del sudor en 2 o más ocasiones (cloruro > 60 mEq/l)
 - O identificación de 2 mutaciones causantes de fibrosis quística
 - O alteración de la diferencia de potencial nasal en 2 o más ocasiones

tado se debe interpretar siempre en el contexto de cada paciente (edad, características clínicas, etc.) por médicos expertos en esta enfermedad. Así, niveles de cloro superiores a 40 mmol/l en niños menores de tres meses son muy indicativos de FQ y valores entre 40-60 mmol/l han sido descritos en algunos pacientes adultos. Por otra parte, una prueba del sudor negativa no excluye el diagnóstico, ya que existe un 5% de falsos negativos.

La medida de la conductividad en el sudor, mediante el aparato Sweat Check 3100® (*Sweat Conductivity Analyzer*), puede ser útil como método de cribado de la enfermedad. Valores de 90 mmol/l o superiores son muy indicativos de FQ pero requieren siempre su confirmación mediante la determinación de la concentración de cloro con clorómetro. Valores menores de 40 mmol/l con síntomas no sugestivos excluyen, en principio, el diagnóstico.

Diagnóstico genético

Debido al gran número de mutaciones de la enfermedad es una prueba muy específica pero no muy sensible, al menos

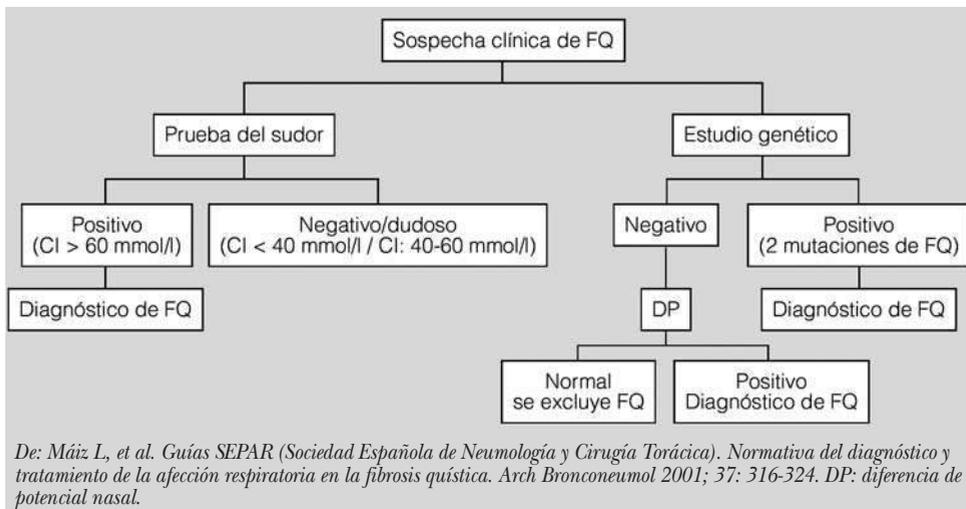


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico de la fibrosis quística.

que se haga el estudio completo del gen, sólo al alcance de muy pocos laboratorios en nuestro país. Para el diagnóstico se requiere la demostración de dos mutaciones de la enfermedad⁽⁷⁾. En la actualidad se utilizan *kits* comerciales que incluyen el análisis de 31 mutaciones, que representan aproximadamente el 80% de la frecuencia total de mutaciones del gen CFTR en nuestra población. El estudio genético está indicado en todo paciente en quien se sospeche que padece la enfermedad, que tenga una prueba del sudor dudosa o negativa, en los pacientes diagnosticados en los que por determinadas razones se quieran conocer las mutaciones causantes de la enfermedad, en familiares de primer grado de un paciente y en las parejas que hayan tenido un hijo con la enfermedad.

Prueba de la diferencia del potencial nasal

Los pacientes con FQ presentan anomalías en el transporte iónico a través del epitelio nasal. La realización de la prueba de la diferencia del potencial nasal no es fácil ni rápida, precisa de personal cualificado, requiere la realización de controles

frecuentes de calidad y es necesario establecer los valores de referencia en cada laboratorio⁽⁸⁾. Por ello, aunque es una prueba sensible y específica, debe realizarse sólo en los pacientes en los que, a pesar de tener una clínica muy sugerente de FQ, no se ha logrado establecer el diagnóstico mediante la prueba del sudor y el estudio genético⁽⁹⁾.

En la actualidad, hay programas de detección neonatal⁽¹⁰⁾ en diversos países. En España, se han iniciado desde hace unos años en algunas comunidades autónomas. Se basan en la detección de cifras elevadas de tripsinógeno inmunorreactivo en sangre del talón del recién nacido, que se confirma con una segunda determinación a los 28 días de vida. Si esta determinación sigue siendo positiva se realiza un estudio genético y/o test del sudor. También es posible el diagnóstico prenatal por biopsia corial o amniocentesis.

TRATAMIENTO

Básicamente, el tratamiento respiratorio de la FQ intenta incidir en tres aspectos clave de la patogenia de esta enfermedad (obstrucción, inflamación e infección

TABLA 3. Tratamiento de la enfermedad pulmonar y sus complicaciones en la fibrosis quística.

Fases de la enfermedad	Estado pulmonar	Objetivos	Tratamiento	Comentarios
Inicial	Preinfección	Aclaramiento de secreciones	Segregación y prevenir infecciones cruzadas*	Segregación habitualmente realizada para cepas epidérmicas Pa y Bcc, resto, variable
		Prevenir infección	Técnicas de fisioterapia respiratoria	
		Mantener una buena función pulmonar	Mucolíticos (rhDNasa+, suero hipertónico+) Antibióticos profilácticos (frente a Sa+). Vacunación <i>influenza</i>	No datos de supervivencia sobre uso de DNasa o suero salino hipertónico. Antibióticos profilácticos disminuyen incidencia de Sa pero puede aumentar la incidencia de Pa
	Aislamientos intermitentes de las bacterias	Erradicación de infección	Ver protocolo de erradicación+	Erradicación efectiva en el 80-90% pero incierta a largo plazo
Intermedio	Colonización bronquial crónica con bacterias habituales (Pa, Sa, Hi)	Reducción de densidad bacteriana Tratamiento de la exacerbación	Para Pa (tobramicina o colimicina nebulizada)** Antibióticos orales o intravenosos (según antibiogramas)	Efecto incierto en la supervivencia. Nebulizadores más rápidos (I-neb®, e-Flow® rapid) Sintomático o electivo cada 3-4 meses*
		Reducir inflamación	Macrólidos+/ ibuprofeno*	Ibuprofeno se usa más en EE.UU. Azitromicina buena evidencia a corto y medio plazo Corticoides orales no evidencias excepto en ABPA
	Colonización bronquial crónica por bacterias no habituales (Bcc, Sm, Ax)	Tratamiento de la exacerbación y valorar si tratamiento crónico*	Individualizar tratamiento según bacteria	Confirmar diagnóstico en laboratorio de referencia
	ABPA	Reducir alérgica alérgica	Corticoides orales, considerar la adición de un antifúngico*	
	Infección por micobacterias atípicas	Erradicación	Tratamiento antibiótico específico prolongado para cada micobacteria	Difícil establecer el diagnóstico

bronquial) que conducen al daño pulmonar progresivo y a la insuficiencia respiratoria⁽¹¹⁾ (Tabla 3).

Medidas generales

Las medidas generales incluyen una nutrición adecuada y la vacunación antigripal.

TABLA 3. Tratamiento de la enfermedad pulmonar y sus complicaciones en la fibrosis quística (continuación).

Fases de la enfermedad	Estado pulmonar	Objetivos	Tratamiento	Comentarios
Final con complicaciones	Hemoptisis amenazante	Cese del sangrado Prevenir recurrencias	Embolización de arterias bronquiales	
	Neumotórax	Resolución del episodio	Drenaje/abrsión pleural limitada si es recurrente	Puede condicionar el trasplante pulmonar
	Fallo respiratorio		Resolución del episodio	Trasplante pulmonar

*ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; Bcc: Burkholderia cepacia; Pa: Pseudomonas aeruginosa; Sa: Staphylococcus aureus; Hi: Haemophilus influenzae; Sm: Stenotrophomonas maltophilia; Ax: Achromobacter xylosoxidans. * Estrategias no consensuadas; + Estrategias basadas en metaanálisis o estudios aleatorizados*

Más controvertida es la administración de la vacuna antineumocócica, evitar el tabaquismo pasivo y activo y la exposición a otras sustancias tóxicas respiratorias, intentar evitar la asistencia a guarderías en los niños pequeños y prevenir las infecciones cruzadas con otros pacientes de FQ.

Tratamiento de la obstrucción bronquial Fisioterapia respiratoria y deporte

Actualmente no se discute que la rehabilitación pulmonar sea un pilar fundamental del tratamiento de los pacientes con FQ, a pesar de la escasa evidencia científica disponible debido a la dificultad que entraña la realización de estudios apropiados en este campo. El objetivo de la rehabilitación respiratoria es facilitar la eliminación de secreciones para disminuir la obstrucción bronquial, las exacerbaciones pulmonares, mejorar la función pulmonar y optimizar la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios. Hoy en día existen diferentes técnicas de fisioterapia respiratoria, como la percusión o *clapping*, el ciclo activo y el drenaje autogénico. De éstas, la más utilizada suele ser el ciclo activo, sobre todo en la población adulta, ya que permite una mayor autonomía en su realización. Asimismo, exis-

ten distintos dispositivos para facilitar la limpieza de secreciones, como la mascarilla con presión positiva espiratoria, el *Flutter*®, el ventilador intrapulmonar percusivo (*Percussionaire*®) y la compresión torácica de alta frecuencia (chaleco) (*Vest*® y *Smart-Vest*®) (Fig. 4). El ejercicio físico es fundamental. Si se realiza un entrenamiento continuado y bien protocolizado se consigue mejorar la tolerancia al esfuerzo y la disnea, mejorando la calidad de vida.

Broncodilatadores

Los β_2 adrenérgicos mejoran la función pulmonar en los pacientes con FQ, de forma más acusada en los que presentan hiperreactividad o una prueba broncodilatadora positiva⁽¹²⁾. La recomendación para su uso es moderada⁽¹³⁾. En general, se utilizan antes de realizar ejercicio físico, fisioterapia respiratoria y las nebulizaciones de antibióticos; suele aumentarse la dosis en las exacerbaciones respiratorias⁽¹⁴⁾. En cuanto a los anticolinérgicos, la evidencia es baja para recomendarlos de forma generalizada⁽¹³⁾, aunque posiblemente sean útiles en pacientes con hiperreactividad bronquial⁽¹³⁾.

La DNasa recombinante humana (*Pulmozyme*®) es un fármaco que destruye el



FIGURA 4. Chaleco Smartvest®.

DNA liberado por la lisis de los neutrófilos, favoreciendo con ello la eliminación de secreciones. De los múltiples estudios con DNasa, sobre todo en pacientes con afectación pulmonar moderada o grave⁽¹⁵⁾, se concluye que la DNasa mejora la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones, por lo que el grado de recomendación para su uso es alto⁽¹³⁾. El suero salino hipertónico se ha propuesto como terapia para aumentar la hidratación de la superficie líquida de la vía aérea y mejorar el aclaramiento mucociliar. Mejora la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones, aunque la mejoría no es mayor que la observada con DNasa⁽¹⁶⁾. El grado de recomendación para su uso es moderado⁽¹³⁾. La N-acetilcisteína es un fármaco que rompe los puentes disulfuro, consigue disminuir la viscosidad de las secreciones y mejorar el aclaramiento mucociliar. Hasta la fecha ninguno de los estudios ha mostrado beneficio clínico o mejoría en la función pulmonar, por lo que no se puede recomendar su uso⁽¹³⁾.

Tratamiento de la inflamación de las vías respiratorias

Corticoides inhalados

Ninguno de los estudios realizados con diferentes corticoides inhalados (beclometasona, budesonida y fluticasona) ha evidenciado una mejoría de la función pulmonar de forma significativa⁽¹⁷⁾. Por ello su

uso no se recomienda de forma rutinaria, salvo en pacientes con asma asociada o ABPA⁽¹³⁾.

Corticoides orales

Aunque el tratamiento a largo plazo con prednisona oral a dosis de 1-2 mg/kg en días alternos (o dosis equivalentes de otros glucocorticoides) frena el deterioro respiratorio de los pacientes con FQ, no debe utilizarse en tratamientos prolongados por sus importantes efectos secundarios, especialmente cataratas y retraso del crecimiento⁽¹⁸⁾, salvo en casos de ABPA o crisis de asma con mala respuesta al tratamiento inhalado. En algunos casos se utilizan puntualmente en las exacerbaciones respiratorias sobre todo en pacientes con afectación pulmonar muy grave.

Antileucotrienos

Aunque algunos estudios realizados con antileucotrienos en pacientes con FQ han mostrado mejoría de la función pulmonar, en la actualidad no puede recomendarse su uso dado el número escaso de estudios publicados⁽¹³⁾.

Macrólidos

La mayoría de los estudios realizados con macrólidos ha demostrado que el tratamiento con azitromicina durante tres a seis meses en los pacientes con FQ colonizados por *P. aeruginosa* se traduce en una mejoría clínica significativa, reduce la frecuencia de exacerbaciones, la utilización de antibióticos, mejora la función pulmonar y favorece la ganancia ponderal de los pacientes⁽¹⁹⁾. Además se ha comprobado que es un fármaco seguro en tratamientos prolongados y que puede añadirse a otros tratamientos empleados por estos pacientes⁽²⁰⁾.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

De los estudios realizados con AINES, el más importante fue realizado por Kons-

tan et al.⁽²¹⁾ durante un periodo de seguimiento de 4 años. Observaron que la pérdida de FEV₁ era inferior en el grupo tratado con ibuprofeno que con placebo y que los resultados eran más significativos en los menores de 13 años. Por ello, las Guías de la Fundación Americana de FQ recomiendan su uso crónico en los pacientes mayores de 6 años con un FEV₁ mayor de un 60% del predicho para enlentecer la pérdida de función pulmonar⁽¹³⁾.

Tratamiento de la infección respiratoria **Tratamiento de *Staphylococcus aureus*** **y *Haemophilus influenzae***

En general, sólo se prescriben antibióticos para esas bacterias en los primeros aislamientos y en las exacerbaciones respiratorias⁽²²⁾. No obstante, aunque no hay estudios con evidencia científica que respalden esta pauta terapéutica, e incluso algún trabajo ha comunicado que podría favorecer la colonización por *P. aeruginosa*, en algunos países se utiliza desde el primer momento del aislamiento de este microorganismo un tratamiento crónico por vía oral de mantenimiento frente a *S. aureus*.

Tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa*

La colonización crónica por *P. aeruginosa* se relaciona con una mayor morbimortalidad en la FQ, por lo que es prioritario un tratamiento precoz desde el primer aislamiento con la intención de erradicar y retrasar la colonización lo más posible⁽²²⁾. No existe un consenso sobre cuál es el mejor tratamiento que deba emplearse, por lo que se emplean pautas diferentes, como ciprofloxacino oral con colistina en aerosol, solución de tobramicina para inhalación o antibióticos endovenosos anti-*Pseudomonas*. Una vez instaurada la colonización crónica por *P. aeruginosa* se utilizan los antibióticos inhalados de forma continua⁽²³⁾. En las exacerbaciones respiratorias, si éstas son leves, quinolonas (ci-

profloxacino o levofloxacino) por vía oral y, si son moderadas o graves, biterapia intravenosa. En este último caso, se podría prescribir la terapia en el domicilio del paciente, si se cumplen una serie de criterios preestablecidos.

Tratamiento de la infección por bacterias multirresistentes

Con el aumento de la supervivencia de los pacientes y la presión antibiótica han aparecido bacterias multirresistentes. Deben seguirse pautas de tratamiento específicas para cada una de estas bacterias⁽²⁴⁾.

Tratamiento de la patología extrapulmonar

El tratamiento de la patología extrapulmonar se muestra en la tabla 4.

Tratamiento de las complicaciones respiratorias no infecciosas **Atelectasia**

Ante una atelectasia con repercusión clínica deben administrarse antibióticos intravenosos (corticoides en la ABPA), broncodilatadores y debe intensificarse la fisioterapia respiratoria. En algunos pacientes puede ser útil un curso corto de esteroides orales. Si no hay respuesta al tratamiento, se puede realizar una fibrobroncoscopia para aspirar las secreciones e instilar DNasa u otro mucolítico localmente. A pesar de todas estas medidas terapéuticas, en muchas ocasiones no se reexpande el pulmón. No se recomienda la cirugía de resección, ya que este tipo de cirugía es un factor de riesgo para el trasplante pulmonar.

Neumotórax

Los neumotórax pequeños y poco sintomáticos pueden tratarse conservadoramente con observación hospitalaria, reposo y oxigenoterapia para aliviar la disnea⁽²⁶⁾. Si el neumotórax es grande o el paciente está muy sintomático debe insertarse un

TABLA 4. Tratamiento de las alteraciones extrapulmonares de la fibrosis quística.

Órgano	Manifestaciones	Tratamiento
Páncreas	Insuficiencia pancreática (esteatorrea/malabsorción, retardo de crecimiento) Pancreatitis	Suplementación con enzimas y vitaminas liposolubles Similar a la de otras causas
Páncreas endocrino	Diabetes	Insulina. Rara vez se usan hipoglucemiantes orales
Esófago	Reflujo gastroesofágico	Procinético y antiácido. Cirugía si muchos síntomas
Intestino delgado	Íleo meconial SOID	Enemas de Gastrografin. Cirugía Enemas de Gastrografin o solución evacuante Bohm®
Colon	Estreñimiento	Dieta rica en fibra, laxantes
Recto	Prolapso rectal	Enzimas pancreáticos. Inusual la cirugía
Hígado	Hígado graso/cirrosis (varices esofágico, hiperesplenismo)	Ácido ursodeoxicólico. Taurina. En casos graves trasplante hepático
Vía aérea superior	Pólipos Sinusitis	Corticoides tópicos. Antibióticos. Cirugía si falla el tratamiento médico Lavados con suero fisiológico. Corticoides tópicos. Antibióticos. Cirugía si falla el tratamiento médico
Hueso	Osteopenia Artropatía	Ejercicio físico. Ingesta de vitaminas D y K y calcio. En casos de osteoporosis bifosfonatos Antiinflamatorios
Glándulas sudoríparas	Depleción hidroelectrolítica	Suplementación con cloruro sódico y potásico
Aparato reproductor masculino	Ausencia bilateral de conductos deferentes	Punción-aspiración espermática o biopsia testicular y técnicas de fertilización
Aparato reproductor femenino	Candidiasis vaginal	Antifúngicos tópicos Probióticos orales

SOID: síndrome de obstrucción intestinal distal.

tubo de drenaje torácico con aspiración continua en el espacio pleural. Si aun así no se soluciona o éste es recurrente, la mejor opción es la abrasión pleural limitada o la resección de *blebs* (si es posible, por videotoroscopia).

Hemoptisis

La hemoptisis leve no suele requerir un tratamiento específico, aunque sí debe mantenerse al paciente en reposo relativo. Si el sangrado es como consecuencia de una exacerbación infecciosa debe iniciarse trata-

miento antibiótico vía oral. También deben valorarse otras posibles causas de sangrado para intentar corregirlas. En la hemoptisis amenazante, además de las medidas generales que deben adoptarse ante cualquier hemoptisis con estas características, debe instaurarse un tratamiento antibiótico intravenoso. También hay que suspender todos los fármacos que puedan interferir con la coagulación (AINES), los antibióticos aerosolizados y la fisioterapia respiratoria al menos las primeras 24-48 horas desde el inicio del episodio⁽²⁷⁾. El paciente debe intentar expectorar con suavidad para mantener limpias las vías aéreas. El papel de los antitusígenos es controvertido, aunque no suelen recomendarse. Se realizará una radiografía de tórax para intentar localizar el sitio de sangrado. Aunque en algunos consensos se propone la realización de una fibrobroncoscopia como primera medida para intentar localizar el origen del sangrado e intentar que cese, ésta suele tolerarse muy mal y puede aumentar el sangrado por los accesos de tos. Si la hemorragia no cesa con las medidas descritas debe realizarse una embolización de las arterias bronquiales patológicas⁽²⁶⁾, si bien según algunos autores siempre está indicada como medida terapéutica inicial ante cualquier hemoptisis amenazante. La embolización bronquial supraselectiva distal casi siempre tiene éxito con pocas complicaciones cuando se lleva a cabo por personal experimentado⁽²⁸⁾. La cirugía de resección pulmonar sólo está indicada cuando no es posible controlar la hemorragia con las medidas anteriores, existe un gran riesgo vital y está perfectamente localizado su origen.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

El objetivo del tratamiento de la ABPA es la resolución de los síntomas agudos y la prevención del daño pulmonar irreversible. El tratamiento de elección son los glucocorticoides orales, que deben administrarse en los brotes de la enfermedad has-

ta la desaparición total de los infiltrados radiológicos y mejoría de la sintomatología. La actividad de la enfermedad se monitoriza, además de por la sintomatología y la radiología, por los niveles de IgE total sérica. El descubrimiento de fármacos antifúngicos modernos con poca toxicidad, como el itraconazol, ha abierto nuevas posibilidades en el tratamiento de esta patología.

Insuficiencia respiratoria

Cuando aparece la insuficiencia respiratoria debe intensificarse el tratamiento habitual y administrar oxígeno con los mismos criterios que en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La ventilación mecánica no invasiva puede ser útil como puente al trasplante y en las exacerbaciones respiratorias graves⁽²⁹⁾. El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica en los pacientes que tienen una enfermedad pulmonar crónica avanzada incompatible con su supervivencia a pesar de haber recibido un tratamiento médico óptimo. Deben cumplirse los requisitos generales en cuanto a indicaciones y contraindicaciones de trasplante pulmonar establecidas por las distintas sociedades médicas implicadas en el procedimiento. Se considera que se ha alcanzado el "momento" o "ventana de trasplante" cuando se estima que la supervivencia con trasplante va a ser mayor que la supervivencia sin trasplante.

TRATAMIENTOS FUTUROS

Mientras que la terapia génica no parece que sea una opción terapéutica para un futuro cercano, los avances recientes en el conocimiento del funcionamiento de la proteína CFTR han permitido desarrollar una serie de fármacos dirigidos a intentar reducir la degradación de la proteína CFTR o mejorar su funcionalismo⁽³⁰⁾. Dos de los más prometedores son el Moli1901 y el denofosol, que aumentan la secreción de cloro a través de un canal alternativo de clo-

ro. En diferentes estudios ambos fármacos han demostrado ser seguros y, posiblemente, eficaces clínicamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cystic Fibrosis Foundation <http://www.cff.org>.
2. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 1985; 230: 1054-7.
3. Sánchez-Solis M, Salcedo A, Vázquez C, Gartner S por el Grupo de trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con Fibrosis Quística. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 625-34.
4. Molina M, Ramos E. Fibrosis quística. Aspectos digestivos y nutricionales. *An Pediatr Contin* 2008; 6: 65-75.
5. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
6. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, Casals T, Gartner S, Vendrell M, et al. Fibrosis quística del adulto: estudio de 111 pacientes. *Med Clín (Barc)* 2002; 119: 605-9.
7. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 179-96.
8. Alton EW, Currie D, Logan-Sinclair R, Warner JO, Hodson ME, Geddes DM. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 922-6.
9. Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 487-91.
10. Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis: the practical implications. *J R Soc Med* 2004; 97 (Suplemento 44): 57-9.
11. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1229-56.
12. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD003428.
13. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 957-69.
14. Yankaskas JR, Marshall B, Sufian B, Simon R, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125 (1 Suplemento): 1s-39s.
15. Jones AP, Wallis C. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD001127.
16. Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD001506.
17. Balfour-Lynn I, Walters S, Dezateau C. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001915.
18. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000407.
19. Southern KW, Barker PM, Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD002203.
20. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1749-56.
21. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 848-54.
22. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al; Spanish Consensus Group for Antimicrobial Therapy in the Cystic Fibrosis Patient. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 690-703.
23. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001021.
24. Cantón R, Girón R, Martínez-Martínez L, Oliver A, Solé A, Valdezate S, et al. Patógenos multirresistentes en fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 376-85.
25. Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 604-13.
26. Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, et al. Fibrosis quística: consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicacio-

- nes del trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol 2000; 36: 411-6.
27. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Guías SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica). Normativa del diagnóstico y tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2001; 37: 316-24.
 28. Máiz L, Girón R, Martínez MT, Prados C, Escobar H, Garzón G, et al. Hemoptisis amenazante en fibrosis quística: descripción clínica y actitud terapéutica en 36 episodios. Med Clín (Barc) 2002; 118: 299-301.
 29. Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ, Machin A, Pryor JA, Hodson ME. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. Eur Respir J 2002; 19: 310-3.
 30. Ratjen F. New pulmonary therapies for cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 13: 541-6.

Capítulo 15

Bronquiectasias no-fibrosis quística

C. Prados Sánchez, M^a.A. Juretschke Moragues¹,
J.A. Serrano Iglesias¹, C. Villasante Fernández-Montes

Servicio de Neumología. Hospital La Paz. ¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Las bronquiectasias son dilataciones anómalas y permanentes de los bronquios cartilaginosos de tamaño mediano, que se acompañan de destrucción de los componentes muscular y elástico de las paredes bronquiales. Deben ser consideradas como una entidad anatomopatológica, que se asocia a diferentes enfermedades.

Se han empleado varias formas de clasificación: 1) por los mecanismos etiopatogénicos que las producen; 2) por los hallazgos radiológicos y 3) por las características anatómicas. La más empleada es la de Reid de 1950, en la que se unifican los dos últimos criterios. Según ello, se dividen en tres tipos: *cilíndricas*, *varicosas* y *quísticas*. Las primeras son de tamaño regular y aparecen como tubos dilatados que terminan bruscamente en un punto en que las vías aéreas más pequeñas tienen la luz rellena de mucosidad. En las formas *varicosas*, los bronquios están más dilatados, tienen un contorno irregular o arrosariado por la presencia de áreas fibrosas, que recuerda a venas varicosas. Las bronquiectasias *quísticas* o *saculares* reciben este nombre porque los bronquios se van dilatando a medida que progresan hacia la periferia, terminando

en estructuras redondeadas en forma de globo, que se rellenan de moco. Terminan en forma de fondo de saco sin estructuras bronquiales identificables.

ETIOPATOGENIA

Las causas son múltiples y se deben a mecanismos que producen destrucción de las paredes bronquiales o del parénquima adyacente, incluyendo factores hereditarios, congénitos o mecánicos que, a su vez, favorecen las infecciones. En general, lo que ocurre es una alteración de las defensas locales, lo que da lugar a infecciones de repetición y, por tanto, a la inflamación local, provocándose eliminación de sustancias proteolíticas que son capaces de destruir las paredes bronquiales. Este hecho, además, contribuye a perpetuar la infección local. Todo ello debilita las paredes de los bronquios favoreciendo la formación de las bronquiectasias (Tabla 1).

Las infecciones respiratorias puede dar lugar a bronquiectasias, bien por la acción de gérmenes necrotizantes o porque ellas mismas perpetúen al no utilizar un tratamiento correcto. La tuberculosis puede producir bronquiectasias, ya sea directamente por

TABLA 1. Etiopatogenia de las bronquiectasias.

Infecciones broncopulmonares

- Tuberculosis
- Víricas: sarampión, adenovirus, virus de la gripe
- Bacterianas: *Klebsiella pneumoniae*, *Estafilococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella pertussis*

Obstrucción bronquial

- Cuerpos extraños
- Tumores endobronquiales
- Compresión extrínseca: adenopatías, tumores
- Bronquitis crónica

Lesiones por inhalación o aspiración

- Aspiración de contenido orofaringogástrico
- Inhalación de tóxicos

Enfermedades hereditarias y congénitas

- Fibrosis quística
- Inmunodeficiencias humorales
- Trastornos de la motilidad ciliar
- Déficit de al-antitripsina
- Síndrome de Young

Otras enfermedades

- Enfermedades autoinmunitarias
- Traqueobroncomegalia
- Secuestro pulmonar
- Síndrome de uñas amarillas
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica

su efecto necrotizante sobre el parénquima pulmonar, como por obstrucción secundaria bronquial por adenopatías o estenosis. En algunos casos, las micobacterias no tuberculosas, como *M. avium* tanto son capaces de producir bronquiectasias como por favorecer la progresión de las mismas.

Las *obstrucciones bronquiales* localizadas favorecen la retención de secreciones y, por tanto, las infecciones y ayudan a la formación de bronquiectasias. Igualmente ocurre en las inhalaciones de cuerpos extraños o de tóxicos como el amoníaco que, ya sea por mecanismos de hiperproducción de

moco, por destrucción directa de las paredes bronquiales o por inflamación, favorecen la destrucción de las paredes y dilataciones bronquiales secundarias.

Las bronquiectasias en las formas *hereditarias* y *congénitas* se deben a una mayor incidencia de infecciones bacterianas recurrentes. Esto es muy frecuente en el déficit de IgA, ya sea aislado, asociado a déficit de subclases de IgG o bien al formar parte de una *panhipoglobulinemia* o de una *inmunodeficiencia variable común*, que cursan con hipogammaglobulinemia, infecciones bacterianas recurrentes y varias alteraciones inmunológicas. A nivel pulmonar suelen tener un curso silente y progresivo. Estos trastornos mejoran o enlentecen su proceso con el uso a largo plazo de gammaglobulina IV.

Algunos pacientes con bronquiectasias presentan una alteración de las subclases de IgG, tanto a nivel local, IgG1-3, (en un 1% y de IgG4 en un 7%) como en sangre periférica.

Los *trastornos de la movilidad ciliar* son responsables del 5-10% de los casos de bronquiectasias, por la dificultad de aclarar la mucosidad bronquial. Las anomalías anatómicas pueden ser múltiples: ausencia de los brazos de dineína, anomalías de los proyecciones radiales o bien, de los microtúbulos. Si la alteración es congénita y no adquirida, se asocian a otras manifestaciones como sinusitis, otitis, esterilidad masculina e, incluso, *situs inversum* o dextrocardia (síndrome de Kartagener). La alteración también puede ser adquirida, y es muy típico de los fumadores.

Formas más raras de presentación de bronquiectasias puede ser el *déficit de al-antitripsina*, cuya manifestación más típica es el enfisema panacinar. En él acontece un problema para anular las enzimas proteolíticas que destruyen la pared bronquial; *el síndrome de Young*, que cursa con bronquiectasias, sinusitis y azoospermia obstructiva. Este último está entre una varian-

te leve de la fibrosis quística o una forma de inmovilidad primaria del cilio, aunque no queda todavía muy aclarada su etiopatogenia. El *síndrome de Mounier-Kühn* o *traqueobroncomalacia*, en el que aparece una dilatación de todas las estructuras del aparato respiratorio de gran diámetro (tráquea y bronquios) y las bronquiectasias aparecen por la existencia de infecciones pulmonares de repetición. El *síndrome de las uñas amarillas* es una hipoplasia de los conductos linfáticos y se asocia a bronquiectasias (en el 40% de los casos), uñas amarillas y distróficas, linfedema primario y derrame pleural.

La fibrosis quística es una entidad hereditaria que se merece un epígrafe aparte.

En estudios recientes se ha demostrado que sujetos con bronquiectasias estables tienen una elevación significativa con respecto a controles de neutrófilos, de la concentración de elastasa, mieloperoxidasa y α -TNF, mucho más exagerado si existe colonización por *P. aeruginosa*; incluso cuanto mayor es la carga bacteriana, mayores son los signos de inflamación.

Se ha comprobado que la inflamación juega un papel fundamental en la presencia de las bronquiectasias e, incluso, en la gravedad de las mismas. En algunos estudios se ha visto que la endotelina-1, potente mediador de la inflamación, se incrementa de forma significativa en el suero de los enfermos estables con bronquiectasias colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*. En este sentido, se ha visto que muchos enfermos con esta entidad tienen elevadas ciertas moléculas de adhesión de la superficie de las células endoteliales, como son la E-selectina, la molécula de adhesión vascular (VCAM)-1 y de adhesión intracelular (ICAM)-1 y los leucocitos, que ejercen un papel favoreciendo la migración de otros leucocitos, sobre todo neutrófilos⁽¹⁾ y, por ello, manteniendo la inflamación. Se ha comprobado que las dos primeras molé-

culas mencionadas se correlacionan inversamente con el FEV1 y FVC % del predicho, así como con el número de lóbulos afectados de bronquiectasias. Se ha visto, además, que el ICAM-1 se relaciona con la cantidad de esputo de 24 horas. Por tanto, estas moléculas de adhesión van a tener un papel en establecer la gravedad de los enfermos con bronquiectasias, aunque estén estables.

Se ha barajado en distintos trabajos que el *Helicobacter pylori* pueda entrar como agente causal en la etiología de las bronquiectasias, aunque esto está por aclararse. Parece que su acción podría estar mediada por un gen, sin olvidar el papel que el reflujo gastroesofágico tiene en la etiología de las bronquiectasias⁽²⁾.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En las bronquiectasias, las alteraciones destructivas e inflamatorias de las paredes bronquiales suelen afectar los bronquios cartilagosos segmentarios y subsegmentarios, sobre todo de campos pulmonares inferiores, aunque algunas causas se asocian a bronquiectasias en los lóbulos superiores.

En la visión macroscópica, se suelen visualizar bronquios dilatados con secreciones mucopurulentas en su interior y tapones de moco.

En el estudio microscópico la pared se haya infiltrada por células de la inflamación, los elementos que la componen (cartílago, músculo y tejido elástico) están destruidos y sustituidos por tejido fibroso y se puede ver en la superficie, áreas de ulceración, con metaplasia epidermoide e hiperplasia de las glándulas mucosas. En las zonas cercanas, nos encontramos con infiltración de tejido inflamatorio y fibrosis, que son capaces de destruir los tabiques alveolares y ocasionar áreas de enfisema pulmonar.

Es muy típico observar que las arterias bronquiales están dilatadas y tortuosas, con

facilidad para crear anastomosis con las arterias sistémicas, lo que contribuye a que sangren con mucha facilidad.

CLÍNICA

Existe poca información sobre la presentación inicial de la enfermedad bronquiectásica, del inicio de síntomas y la rapidez de progresión aunque hay unanimidad de que puede causar morbilidad significativa. En general tanto la clínica como la evolución parecen ser heterogéneas. La mayoría de los enfermos (98%) relatan tos productiva de muchos años de evolución, cuando son diagnosticados por primera vez⁽³⁾, y en un 70% recuerdan síntomas respiratorios desde la infancia. La mucosidad suele ser mucopurulenta y tenaz. Frecuentemente se acompaña de rinosinusitis crónica, disnea y astenia. Otros síntomas menos frecuentes son dolor torácico pleurítico y hemoptisis. La tos productiva, causada no sólo por la necesidad de limpiar secreciones sino también por una sensibilidad tusígena aumentada⁽⁴⁾, puede ser un síntoma muy invalidante, que afecta profundamente la calidad de vida de estos enfermos⁽⁵⁾ y no se correlaciona con los parámetros funcionales. En general este síntoma sólo es debido a bronquiectasias en un 4%⁽⁶⁾. Aunque los síntomas son fundamentalmente respiratorios puede cursar con otros igualmente molestos y relacionados como la incontinencia urinaria, que es mucho más frecuente en mujeres con bronquiectasias que en controles de la misma edad (47% frente al 12%)⁽⁷⁾.

Los signos acompañantes de la enfermedad no siempre existen y suelen ser crepitantes con/sin roncus. Su existencia no guarda buena correlación con la presencia de alteraciones radiológicas.

Las alteraciones radiológicas traducen la lesión anatómica y su extensión y son claves para el diagnóstico, en especial los hallazgos en la tomografía computarizada. La afectación funcional es muy variable pero

suele cursar con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA) a la que puede añadirse hiperreactividad bronquial, especialmente en situaciones de exacerbación. La severidad de la obstrucción se correlaciona débilmente con la extensión radiológica de la enfermedad.

La evolución de la enfermedad suele ser progresiva con deterioro lento de la función pulmonar, con caída del FEV₁ de unos 53 ml/año, atrapamiento aéreo y, finalmente, insuficiencia respiratoria. Este deterioro se ve influenciado negativamente por la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, la frecuencia de reagudizaciones y la inflamación sistémica, y la mayoría de las estrategias terapéuticas actuales, no parecen ser capaces de frenarlo⁽⁸⁾.

Los enfermos suelen presentar una serie de complicaciones como son las exacerbaciones frecuentes, con infecciones/colonizaciones por gérmenes como la *Pseudomonas* o el *Haemophilus*, las micobacterias atípicas o el *Aspergillus*, y las hemoptisis⁽⁹⁾.

Los enfermos sufren de reagudizaciones o exacerbaciones agudas frecuentes y, aunque no se haya llegado a estandarizar la definición de exacerbación, ésta incluye desde un aumento de la tos, a cambios en la cantidad o calidad de la expectoración, disnea, hemoptisis o deterioro espirométrico⁽¹⁰⁾. Frecuentemente las exacerbaciones son de origen infeccioso causadas predominantemente por *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Un 24-33% de los casos desarrolla una infección crónica (colonización) por este último germen lo que se asocia con peor función pulmonar, deterioro de calidad de vida y frecuentes hospitalizaciones⁽¹¹⁾. Otros gérmenes que se encuentran con relativa frecuencia y cuyo impacto sobre la evolución de la enfermedad parece ser significativo son las micobacterias atípicas y el *Aspergillus*. En ambos casos es difícil valorar los criterios de colonización *versus* infección, el papel de estos gérmenes en el deterioro del enfermo

y por tanto la necesidad de terapia agresiva y prolongada. Además, es frecuente que ambos coexistan puesto que son gérmenes oportunistas, ubicuos y que comparten los mismos factores predisponentes, presentes en muchas ocasiones en estos enfermos⁽¹²⁾.

Las hemoptisis son otra de las complicaciones frecuentes (27%) en la vida de estos enfermos⁽³⁾, que pueden comprometer seriamente su vida si son masivas y plantean decisiones difíciles y urgentes para su control. Las soluciones quirúrgicas y las embolizaciones⁽¹³⁾ no siempre son accesibles o posibles y los tratamientos médicos son de escasa utilidad.

El número de ingresos por exacerbaciones de bronquiectasias ha disminuido en nuestro medio, pero es aún habitual en países en desarrollo. Las bronquiectasias son una complicación habitual en otras enfermedades como la EPOC (29-50%) y aumentan la morbilidad y mortalidad de la enfermedad de base⁽¹⁴⁾. No se han encontrado marcadores bacteriológicos claros de peor pronóstico aunque la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* parece asociarse con enfermedad más severa en algunos estudios en adultos. Un aumento de interleukina 6 en esputo en situación estable se asocia a mayor número de exacerbaciones⁽¹⁴⁾. En ocasiones los frecuentes episodios infecciosos parenquimatosos inducen depósitos de calcio y calcificaciones distróficas en el pulmón con producción de litoptisis^(15,16).

La severidad de la enfermedad y los síntomas acompañantes varían mucho de un enfermo a otro independientemente de la existencia o no de una enfermedad causal conocida. Analizando la implicación de diversos factores, como la disnea, la obstrucción crónica, la extensión de la enfermedad valorada por tomografía computarizada (TAC) y los datos de hiperinsuflación⁽¹⁷⁾. Martínez-García et al⁽⁸⁾ llegan a la conclusión de que todos ellos inciden independientemente en la morbilidad de las bronquiectasias, correlacionándose la dis-

nea más con los datos de atrapamiento aéreo que con la obstrucción.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de bronquiectasias se hace o se sospecha por los datos clínicos y la radiografía de tórax, pero se necesita el TAC de Alta Resolución (TACAR) para confirmar el diagnóstico y conocer la distribución y gravedad de las bronquiectasias.

Dado que las bronquiectasias requieren un tiempo más o menos largo para formarse y se asocian a múltiples etiologías, que pueden aparecer en cualquier etapa de la vida, podemos encontrarnos una amplísima gama de combinaciones clínico-radiológicas; desde pacientes asintomáticos y con placa prácticamente normal a situaciones propias de paciente terminales. Muchas veces la sospecha diagnóstica es fácil y en otras hay que buscarlas con el TAC para explicar una aparente condensación que se repite en la misma localización en un paciente aparentemente sano, o la frecuente y grave exacerbación de un enfermo con EPOC avanzada (se encuentran bronquiectasias hasta en un 50% de estos pacientes).

La radiografía de tórax puede ser anormal en muchos pacientes con bronquiectasias. Los hallazgos incluyen: atelectasias lineales, vías aéreas engrosadas y dilatadas y opacidades irregulares periféricas que pueden representar tapones mucosos. En casos avanzados pueden ser tan evidentes que se puede obviar el TACAR⁽¹⁸⁾.

El TACAR es la técnica de imagen definitiva para el diagnóstico de las bronquiectasias, habiéndose descrito signos directos e indirectos, como se muestra en la tabla 2⁽¹⁹⁾.

Una vez confirmada la presencia de bronquiectasias es conveniente remitir el paciente al neumólogo quien completará el estudio solicitando una serie de exploraciones y análisis para conocer la etiología (aunque casi la mitad de las bron-

TABLA 2. Signos radiológicos de las bronquiectasias en el TAC de alta resolución.

- a) Signos directos:
 1. Dilataciones bronquiales (cilíndricas, varicosas o quísticas) con diámetro interno mayor que la arteria pulmonar adyacente
 2. Ausencia del estrechamiento bronquial normal
 3. Visualización de vías aéreas en zonas pulmonares periféricas
 4. Anomalías del contorno: anillo de sello, vías de tranvía, collar de perlas, racimo de quistes
- b) Signos indirectos
 1. Paredes bronquiales engrosadas e irregulares
 2. Bronquios llenos de moco
 3. Perfusión en mosaico
 4. Nódulos centrolobulillares o árbol en brote
 5. Otros: atelectasia, atrapamiento en espiración...

quiectasias son idiopáticas = BQI) y tener una primera referencia que nos sirva para monitorizar la evolución y diseñar la estrategia terapéutica más adecuada. Describimos algunas de ellas sin ánimo de ser exhaustivos⁽¹⁹⁾.

1. Tests de función pulmonar: espirometría forzada, volúmenes, difusión, valoración de hiperreactividad bronquial, capacidad de esfuerzo, gasometría arterial...
2. Análisis de sangre: hemograma, PCR, inmunoglobulinas, alfa-1 antitripsina, investigación de enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide y colitis ulcerosa.
3. Estudios microbiológicos de esputo para bacterias, micobacterias y hongos.
4. Otros: investigación de fibrosis quística estudio de cilios, broncoscopia, exploraciones cardiológicas, estudio de reflujo gastroesofágico, estudio ORL: rinosinusitis crónica, estudios inmunogenéticos de situaciones que predispo-

nen a BQI, análisis de semen, estudios de oxidación e inflamación en gases espirados y en esputo⁽²¹⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe cubrir cuatro objetivos: 1) eliminación del problema subyacente que ha causado las bronquiectasias; 2) control de las infecciones pulmonares, con mejoría/eliminación de las secreciones broncopulmonares; 3) reversión de la obstrucción bronquial y 4) control de las complicaciones.

1. Si la etiología es tratable, la terapia debe llevarse a cabo: inmunoglobulinas en los trastornos de la inmunidad humoral; si hay una infección, el tratamiento correcto de la misma; si hay un síndrome de micosis alérgica, el empleo de glucocorticoides, etc.
2. La eliminación de las secreciones pulmonares, con el uso de fisioterapia, es un pilar en el tratamiento de estos enfermos. El empleo conjunto de mucolíticos es objeto de controversias. La DNAsa recombinante en la fibrosis quística ha demostrado su utilidad, pero no existen trabajos para su uso en otro tipo de bronquiectasias. Lo que sí está claro, es que una hidratación adecuada del enfermo es fundamental para mantener unas secreciones fluidas y poco viscosas⁽²³⁾.
3. Deben tratarse las exacerbaciones respiratorias según el cultivo de esputo y el antibiograma⁽²⁴⁾. Aunque la erradicación completa es difícil de conseguir, es importante reducir el número de colonias, para evitar la inflamación subsecuente y la destrucción masiva de la pared bronquial. El empleo de medicación oral o intravenosa dependerá de la gravedad de la reagudización y de las respuestas a otros ciclos orales previos que haya tenido el enfermo. Se deja de mantenimiento, si no la hemos erradicado, medicación antibiótica vía inha-

lada que, aunque está muy demostrada en la fibrosis quística, su uso está todavía en estudio en otros tipos de bronquiectasias.

Se recomienda la vacunación de la gripe y la neumocócica.

4. Los broncodilatadores juegan un papel importante, no sólo si hay obstrucción con respuesta positiva a los mismos, sino también, previamente a la fisioterapia y al uso de los antibióticos inhalados para favorecer su actividad terapéutica. La indicación de los mismos no varía de otras formas de EPOC.
5. La cirugía de las bronquiectasias está muy reducida. Sólo en casos de enfermedad localizada y con complicaciones que sean fatales para la vida del paciente, como en caso de hemoptisis masivas o infecciones no controladas con tratamiento médico. Si la enfermedad es generalizada, y con hemoptisis graves, se debe recurrir al empleo de antibióticos y a la embolización arterial.

En aquellos enfermos en los que los tratamientos empleados ya no sean efectivos, el trasplante de pulmón es la opción final. Se indica en gente menor de 60 años, con insuficiencia respiratoria crónica, obstrucción al flujo aéreo grave, presencia de exacerbaciones frecuentes que disminuyen su calidad de vida o de complicaciones graves y sin que existan contraindicaciones para el trasplante.

En cualquier caso, la existencia de múltiples infecciones respiratorias y complicaciones pulmonares, la presencia de una función respiratoria grave y la extensión de las lesiones pulmonares, agravan el pronóstico de esta entidad clínica. La fibrosis quística tiene un peor pronóstico que otros tipos de bronquiectasias. Las terapias sustitutivas en los casos de deficiencias y el tratamiento antibiótico, enlentecen la progresión de la enfermedad⁽²⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cowburn AS, Condliffe AM, Farahi N, Summers C, Chilvers ER. Advances in neutrophil biology: clinical implications. *Chest* 2008; 134: 606-12.
2. Boren EJ, Teuber SS, Gershwin ME. A review of non-cystic fibrosis pediatric bronchiectasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 260-73.
3. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med.* 2006; 100: 2183-9
4. Torrego A, Haque RA, Nguyen LT, Hew M, Carr DH, Wilson R, et al. Capsaicin cough sensitivity in bronchiectasis. *Thorax* 2006; 61: 706-9.
5. Polley L, Yaman N, Heaney L, Cardwell E, Murtagh E, Ramsey J, et al. Impact of cough across different chronic respiratory diseases: comparison of two cough-specific health-related quality of life questionnaires. *Chest* 2008; 134: 295-302.
6. Rosen MJ. Chronic cough due to bronchiectasis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 122-31.
7. Prys-Picard CO, Niven R. Urinary incontinence in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2006; 27: 866-7.
8. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiña-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007; 132: 1565-72.
9. King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Intern Med J* 2006; 36: 729-37.
10. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Montserrat Vendrell, Javier de Gracia, Casilda Oliveira, Miguel Ángel Martínez, Rosa Girón, Luis Máiz, Rafael Cantón, Ramón Coll, Amparo Escribano, Amparo Solé. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(11):629-40.
11. Bilton D, Hening N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503-10.
12. Kunst H, Wickremasinghe M, Wells A, Wilson R. Nontuberculous mycobacterial disease and *Aspergillus*-related lung disease in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2006; 28: 352-7.
13. de Gregorio MA, Medrano J, Mainar A, Alfonso ER, Rengel M. Endovascular treatment

- of massive hemoptysis by bronchial artery embolization: short-term and long-term follow-up over a 15-year period. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 49-56.
14. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400-7.
 15. Hekimoglu K, Gundogdu S. Early adolescent primary ciliary dyskinesia associated with broncholitiasis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 714-6.
 16. Oikawa R, Takahara Y, Yamaha A, Saito M, Kojima K, Taichi I, et al. Case of broncholitiasis lithoptysis occurring spontaneously after repeated pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008; 46: 126-30.
 17. Martínez-García MA, Perpiña-Tordera M, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, Lloris-Bayo A, González-Molina A. Dissociation of lung function, dyspnea ratings and pulmonary extension in bronchiectasis. *Respir Med* 2007; 101: 2248-53.
 18. Barker AF. Bronchiectasias. *N Engl J Med* 2002; 246: 1383-93.
 19. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. *Enfermedades de las vías aéreas*. En: *Alta Resolución en TC de Pulmón*. 3^a ed. Madrid: Marban; 2003: 467-546.
 20. Boyton RJ. Bronquiectasis. *Medicine* 2008; 36: 315-20.
 21. Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4. Non Cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax* 2008; 63: 269-76.
 22. Murray MP, Turnbull K, Macquarrie S, Hill AT. Assessing response to treatment of exacerbation of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2008 (pendiente de publicación).
 23. O'Donnell AE, Barker AF, Ilwitel S, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *rhDNase Study Group. Chest* 1998;113: 1329-34.
 24. Bilton D. Update in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 595-9.

Capítulo 16

Nódulo pulmonar solitario

J.L. Rodríguez Hermosa, M. Calle Rubio,
M.J. Gómez Nebreda, J.L. Álvarez-Sala Walther

*Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense. Madrid*

RESUMEN

La valoración de la naturaleza de un nódulo pulmonar solitario (NPS) se hace normalmente atendiendo al cálculo del riesgo de que la lesión sea maligna, análisis que casi siempre se basa en criterios clínicos y radiológicos. Entre ellos, los que han demostrado su importancia como factores independientes y su relación con una alta probabilidad de que la imagen sea maligna son la edad, el antecedente de un tabaquismo significativo, la historia previa de cáncer (> 5 años atrás) y las características propias del nódulo (tamaño > 3 cm, existencia de espículas en sus bordes y localización en los lóbulos superiores). Por el contrario, otros hallazgos radiológicos, como la presencia de calcificaciones o la estabilidad de la lesión durante más de 2 años, apuntan a la benignidad del hallazgo.

No obstante, para confirmar si finalmente la imagen es maligna o benigna, en los casos en los que las técnicas antes mencionadas no permitan llegar a una conclusión definitiva (NPS indeterminado), se hace imprescindible la toma de muestras de dicha lesión. Ésta puede efectuarse mediante una broncoscopia, con una punción

aspirativa transtorácica con aguja fina o merced a un abordaje quirúrgico. En este capítulo se revisan los conocimientos actuales sobre el NPS y la aproximación diagnóstica a este problema.

INTRODUCCIÓN

El nódulo pulmonar solitario (NPS) es un problema frecuente en la práctica clínica, ya que aparece en un 0,1% a un 2% de las radiografías de tórax realizadas por cualquier motivo. La mayoría de ellos son silentes⁽¹⁾.

El NPS se define como una imagen radiológica única, de aspecto nodular, pero no siempre esférica, localizada en el pulmón, rodeada de parénquima sano y no asociada a otras lesiones radiológicas pleuroparenquimatosas o mediastínicas relevantes. El tamaño del nódulo sirve para diferenciarlo de la masa pulmonar. Aunque el límite es arbitrario, suele establecerse en 30 mm de diámetro máximo, si bien ha oscilado entre 20 y 60 mm. Las lesiones focales por encima de 30 mm son con mucha frecuencia neoplasias y su diagnóstico diferencial se corresponde mejor con el de las masas. Cada vez es más frecuente el ha-

llazgo de un nódulo, único o múltiple, en una tomografía computarizada (TC) torácica realizada para el estudio de otras enfermedades o para el diagnóstico precoz del carcinoma pulmonar, puesto que con esta técnica la detección y localización de dichas lesiones es más fácil. Además permite descartar otros falsos nódulos detectados en la radiografía de tórax, que no se confirman posteriormente en la TC torácica.

Una gran variedad de lesiones cutáneas y óseas pueden comportarse como pseudonódulos, simulando nódulos intrapulmonares⁽²⁾. Su estudio supone un gran reto para cualquier clínico. Por un lado, entre el 20 y el 40% de los NPS son lesiones malignas, lo que debe obligar a researlos lo antes posible⁽³⁾. Por otra parte, entre el 20 y el 40% de los NPS operados se comprueba luego que son benignos, por lo que quizá no hubiera tenido que realizarse intervención quirúrgica alguna. El reto clínico para todo médico implicado en su estudio, por tanto, se cifra siempre en impedir que una lesión maligna pase inadvertida, pero también en evitar que se realicen pruebas diagnósticas indebidas, incluso extirpaciones innecesarias, que se asocian con cierto peligro para el paciente. Lo ideal sería, pues, que antes de la cirugía pudieran clasificarse como malignos o benignos todos los NPS⁽⁴⁾.

ETIOLOGÍA

Los NPS se deben a una gran variedad de procesos benignos y malignos (Tablas 1 y 2). Sin embargo, la mayor parte de los nódulos se deben sólo a unas pocas entidades, principalmente neoplasias pulmonares, granulomas y hamartomas. La incidencia de lesiones nodulares en la TC torácica practicada en adultos fumadores para el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón es muy elevada. Un 20-50% de ellos generalmente son menores de 10 mm y en un 10% de los casos aparecen nódulos incidentes

TABLA 1. Causas más frecuentes de nódulos pulmonares solitarios malignos.

- Carcinoma broncogénico
 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma de células grandes
 - Carcinoma epidermoide
 - Carcinoma de células pequeñas
- Tumor carcinoide
- Metástasis única
- Sarcoma pulmonar
- Linfoma
- Plasmocitoma

en sucesivos estudios radiológicos anuales. La prevalencia de la malignidad es enormemente variable entre las diferentes series, desde un 5 hasta un 80% o más, según procedan de exámenes en salud o de estudios sobre técnicas diagnósticas⁽⁵⁾.

Entre los NPS de carácter maligno el más frecuente es el carcinoma broncogénico (80-90%). Aunque todos los tipos celulares pueden adoptar esta forma de presentación, el adenocarcinoma es el que más habitualmente la adquiere, seguido por el cáncer epidermoide y el carcinoma de células grandes. Los carcinomas de células pequeñas rara vez se presentan como un NPS. Las metástasis representan menos del 10% de los NPS, salvo que los pacientes tengan otra neoplasia. En tal caso proceden, sobre todo, de una neoplasia de colon, mama, riñón, testículo o hueso o, incluso, de un melanoma. Los tumores carcinoideos suponen sólo un 1-3% de los NPS, ya que el 80% de ellos son centrales. Una gran variedad de tumores, entre los que cabe citar linfomas, melanomas, hemangioendoteliomas, sarcomas, etc., puede presentarse también aunque, raras veces, como un NPS⁽⁶⁾.

Entre las lesiones benignas se estima que el 80% se debe a granulomas tuberculosos, el 10% a hamartomas y el restante 10% a una gran variedad de causas poco frecuentes, en las que se incluyen otros tu-

TABLA 2. Causas más frecuentes de nódulos pulmonares solitarios benignos.**Granulomas infecciosos**

- Tuberculosis
- Otras micobacteriosis
- Micosis
 - Histoplasmosis
 - Coccidioidomicosis
 - Micetoma
 - Mucormicosis
- Hidatidosis
- Filariasis
- Ascariasis
- Brucelosis
- Pneumocystosis
- Infección por Citomegalovirus
- Abscesos bacterianos

Granulomas no infecciosos

- Sarcoidosis
- Nódulo reumatoide
- Enfermedad de Wegener

Tumores benignos

- Hamartoma
- Condroma
- Lipoma
- Linfangioma
- Hemangioma
- Endometrioma

Lesiones vasculares

- Fístula arteriovenosa
- Variz pulmonar

Miscelánea

- Infarto pulmonar
- Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
- Silicosis
- Esplenismo intratorácico
- Secuestro pulmonar
- Impactación mucoide
- Amiloidosis
- Quiste broncogénico
- Neumonía redonda
- Bulla rellena

mores benignos y granulomas no infecciosos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE BENIGNIDAD Y MALIGNIDAD

La evaluación inicial de un NPS debe incluir una historia clínica, una revisión cuidadosa de los hallazgos de la radiografía de tórax y una comparación con los datos de radiografías previas cuando sea posible. La anamnesis y el examen físico suelen ser poco orientativos respecto a la causa del NPS, ya que la mayoría son asintomáticos. Algunos datos pueden orientar hacia la benignidad o malignidad de la lesión⁽⁷⁾.

Algunas estructuras, como la sombra de los pezones, islotes óseos en las costillas, la prominencia de la primera unión condrocostal y las áreas de engrosamiento pleural, pueden simular un NPS. Las proyecciones radiológicas adicionales, como las lordóticas o las oblicuas, o el marcaje de las lesiones cutáneas con material radiopaco, pueden ayudar a clarificar algunas imágenes dudosas. A continuación, la TC torácica complementa a la radiografía de tórax estándar, ya que proporciona una más precisa visualización del nódulo y una mayor sensibilidad para detectar calcificaciones y la existencia de otros nódulos o adenopatías mediastínicas⁽⁸⁾.

Datos clínicos

La edad es uno de los factores más fuertemente asociados con la malignidad. A mayor edad, mayor es la probabilidad de una neoplasia, mientras que por debajo de los 35-40 años la probabilidad es baja. El hábito tabáquico se relaciona estrechamente con el carcinoma broncogénico, especialmente con el epidermoide y con el de células pequeñas. El riesgo de un cáncer de pulmón aumenta a medida que se incrementa el número de cigarrillos fumados cada día y los años pasados como

fumador. También se asocian con la malignidad la exposición a radiaciones, asbesto u otros cancerígenos, o una historia familiar de neoplasias.

La existencia de un tumor maligno previo o sincrónico aumenta la probabilidad de malignidad de un NPS. La mayoría de estos son metástasis, pero algunos de ellos pueden ser segundas neoplasias. La presencia de síntomas sistémicos no justificados por otro proceso sugiere un pronóstico más desfavorable.

Los pacientes con una tuberculosis, una artritis reumatoidea, una enfermedad de Rendu-Osler o una neumoconiosis pueden tener nódulos asociados a esas enfermedades. También es diferente el espectro etiológico de los nódulos en los pacientes inmunodeprimidos, como los trasplantados o los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, en los que aumenta la proporción de infecciones, linfomas y otras neoplasias.

Datos morfológicos

Aunque los datos morfológicos de un NPS suelen ser inespecíficos, determinadas combinaciones de los mismos se asocian más probablemente bien con una enfermedad maligna o bien con una benigna⁽⁹⁾. En general, cuanto más pequeño es el nódulo más probable es que sea benigno. Un 80% de los nódulos benignos tiene menos de 20 mm de diámetro. Por encima de ese tamaño la prevalencia de malignidad es mayor del 50%⁽¹⁰⁾. Sin embargo, un tamaño pequeño no excluye la malignidad, ya que hasta el 15% de los nódulos malignos tiene menos de 1 cm.

Los bordes del nódulo pueden clasificarse como lisos, lobulados, irregulares o espiculados. Aunque la mayoría de los nódulos con bordes lisos son benignos, este dato no es diagnóstico, ya que hasta el 21% de los nódulos malignos tiene bordes lisos bien definidos. Por contra, los bordes espiculados se asocian con una alta pro-

babilidad de malignidad (alrededor del 90%).

Las características internas de los NPS tampoco ayudan demasiado a diferenciar entre nódulos benignos y malignos. Una densidad homogénea dentro del nódulo observada en cortes finos de una TC de alta resolución (TCAR) torácica se da en el 55% de los nódulos benignos y en el 20% de los malignos. Los nódulos benignos suelen ser "sólidos". Cuando la densidad es tipo "vidrio deslustrado" o mixta, con parte sólida y parte semisólida, la probabilidad de malignidad aumenta y, muy particularmente, en los nódulos subcentimétricos.

Puede encontrarse una cavitación tanto en unos como en otros. Las pseudocavitaciones (pequeñas zonas focales de baja densidad dentro del nódulo) y el broncograma aéreo sugieren un carcinoma bronquioalveolar o un linfoma. El grosor de la pared de la cavidad se relaciona con la probabilidad de cáncer. Los nódulos benignos cavitados suelen tener unas paredes lisas y finas (menos de 4 mm de grosor), mientras que los nódulos malignos las tienen irregulares y gruesas (más de 16 mm)⁽¹¹⁾. La presencia de grasa intranodular en la TC de tórax (-40 a -120 unidades Hounsfield -UH-) es un indicador fiable de hamartoma. Hasta el 50% de los hamartomas presenta este dato en la TC de tórax⁽¹²⁾.

La existencia de una calcificación en un NPS también puede ayudar a diferenciar los nódulos benignos de los malignos. Hay cuatro patrones benignos de calcificación: central, difuso o total, laminar y en "palomitas". Los tres primeros se observan típicamente en los nódulos debidos a infecciones previas, sobre todo tuberculosis e histoplasmosis. La calcificación en "palomitas" es característica de los hamartomas. Cuando están presentes, estos patrones son indicadores fiables de benignidad, pero no debe olvidarse que el 38-63% de los nódulos benignos no se calcifica.

Además, las neoplasias de pulmón y los tumores carcinoides típicos y atípicos también pueden calcificarse. En la TC torácicas las neoplasias pulmonares malignas muestran calcificaciones hasta en el 6% de los casos. Suelen ser puntiformes, excéntricas, amorfas o difusas y generalmente son el resultado del englobamiento de un granuloma previo por el crecimiento de un tumor. Tampoco es raro que una metástasis de un tumor extrapulmonar muestre una calcificación, especialmente si el tumor primitivo es un cáncer de tiroides, un sarcoma o un condroma. En estos casos la calcificación no sigue los patrones de benignidad descritos.

Es frecuente que la calcificación no se distinga de manera óptima en la radiografía estándar de tórax. La TC torácica es 10 a 20 veces más sensible y permite una evaluación objetiva y cuantitativa de la calcificación, especialmente si la TC de tórax es de alta resolución. Habitualmente la inspección visual es suficiente, pero los valores de atenuación pueden determinarse con precisión en la densitometría. Aunque la literatura varía, un valor de atenuación de 200 UH se ha propuesto por la mayoría de los autores como un buen discriminador entre los nódulos calcificados y los no calcificados, si bien su sensibilidad (66%) y su especificidad (98%) para determinar una enfermedad benigna no son óptimas.

El grado de realce de un nódulo pulmonar se relaciona directamente con la vascularización y la malignidad del mismo. La captación de contraste del nódulo puede medirse realizando cortes finos del mismo antes y después de la administración de un contraste intravenoso. Un aumento de la atenuación del nódulo menor de 15 UH es muy sugerente de benignidad, mientras que un realce del nódulo mayor de 20 UH indica malignidad con una sensibilidad del 98%, una especificidad del 73% y una fiabilidad del 85%. No obstante, esta técnica tiene limitaciones en los nódulos peque-

ños, cavitados o con necrosis, así como cierta variabilidad interobservador.

ESTIMACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que, en la mayoría de los NPS, esta evaluación inicial no es concluyente y sólo pueden considerarse nódulos benignos aquellos en los que se ha demostrado una estabilidad o una ausencia de crecimiento radiológico durante, al menos, dos años. También aquellos con un tipo de calcificación benigna en la TC torácica.

Los demás NPS se estima que son indeterminados. Para ellos se han propuesto diferentes modelos matemáticos, analizando diversas combinaciones de los factores de riesgo que permitan estimar la probabilidad de malignidad del nódulo⁽¹³⁾. Quizás el más aceptado es el que emplea un análisis bayesiano, el cual considera como variables predictoras la edad, la historia de tabaquismo, el antecedente neoplásico, la presencia de hemoptisis, el diámetro medio del nódulo, las características de los bordes, la localización, la tasa de crecimiento, la existencia de cavitación, el grosor de la pared y la presencia de calcificación^(14,15).

Existen otras alternativas para el análisis, como la regresión logística y las redes neurales⁽¹⁵⁾. La regresión logística permite que las variables se utilicen secuencial o conjuntamente, así como que nuevas pruebas se integren en la función de probabilidad. El análisis con la ayuda de métodos informáticos, utilizando redes neurales artificiales y analizando hechos objetivos del nódulo, permite una mejor identificación de la probabilidad de cáncer que la mera interpretación radiológica.

La probabilidad de malignidad estimada por estos modelos condiciona la realización de otras exploraciones complementarias, así como la actitud terapéutica según el algoritmo diagnóstico-terapéutico.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen funcional que utiliza substratos metabólicos, como la glucosa o los aminoácidos marcados con radioisótopos, que emiten positrones. La mayoría de los tumores pulmonares tiene una captación de la FDG-18 [un análogo de la glucosa, la 2-(flúor-18)-flúor-2-deoxi-D-glucosa] mayor que la del tejido normal. Esta técnica se ha usado ampliamente en la diferenciación de los NPS benignos y malignos⁽¹⁷⁾. Tiene una sensibilidad para detectar malignidad del 89-100%, una especificidad del 79-100% y una fiabilidad diagnóstica que oscila entre el 89 y el 100%⁽¹⁸⁾.

Hay dos formas de valorar la captación de la FDG en una PET. Una es subjetivo-cualitativa (capta o no capta, con los grados intermedios que se quiera) y la otra es objetivo-semicuantitativa. Esta última forma se basa en la aplicación del denominado "valor estándar de captación" (SUV, *de standardized uptake value*), que expresa una normalización de la captación de la FDG por la lesión teniendo en cuenta la dosis administrada y la masa corporal del individuo. El SUV proporciona la posibilidad de una "escala de grises", cuya oscilación se encuentra entre el 0 y un valor máximo indefinido. Se acepta que el punto de corte para la malignidad se sitúa en la cifra de 2,5⁽¹⁹⁾.

Se han descrito falsos negativos en relación con una mala técnica o el pequeño tamaño del nódulo (el umbral de detección es de unos 7 mm) y, asimismo, en los carcinomas bronquioloalveolares, los tumores carcinoides y en algunos adenocarcinomas (Tabla 3). La hiperglucemia puede ser, también, causa de falsos negativos. Los falsos positivos se han descrito en relación con procesos inflamatorios o infecciosos, como la tuberculosis, la histoplasmosis y los nódulos reumatoideos. La PET

TABLA 3. Causas de falsos positivos y negativos cuando se emplea la tomografía por emisión de positrones en el estudio de un nódulo pulmonar solitario.

Falsos positivos	Falsos negativos
Tuberculosis	Nódulos
Sarcoidosis	subcentimétricos
Histoplasmosis	Adenocarcinoma
Antracosilicosis	bronquioloalveolar
Infecciones	Tumor carcinóide
Neumonía	Metástasis de un cáncer
Abscesos	de tiroides
Hamartomas	Metástasis de un carcinoma renal

proporciona información adicional acerca de la estadificación en los casos de lesiones pulmonares malignas, valorando la posibilidad de metástasis mediastínicas o sistémicas⁽²⁰⁾. Hasta un 14% de los pacientes que son inicialmente operables tienen luego una enfermedad extratorácica en la PET de cuerpo entero, lo que influye en el tratamiento posterior.

La mayor limitación actual para su uso es la accesibilidad, al ser equipos muy costosos. También la existencia de los falsos positivos y negativos descritos previamente. El empleo de la PET de forma secuencial (en 2 tiempos) o combinada (superpuesta) con la TC torácica (PET-TC torácica), así como el uso de nuevos metabolitos específicos para los tumores poco captadores de la glucosa, puede permitir en un futuro mejorar, aún más, la rentabilidad de esta técnica diagnóstica.

Fibrobroncoscopia

La sensibilidad de la broncoscopia para detectar malignidad en los NPS oscila entre el 20 y el 80%, dependiendo del tamaño del nódulo, su localización y su proximidad con el árbol bronquial, y de la prevalencia de cáncer en la población. En los nódulos menores de 1,5 cm de diámetro, la sensibilidad es del 10%. En los

que tienen un diámetro comprendido entre 2 y 3 cm es del 40-60%. Cuando la TC torácica demuestra la existencia de un bronquio que llega a la lesión, la broncoscopia tiene una sensibilidad del 70%, que es aún mayor en las localizaciones centrales. Igualmente, la toma de muestras con control radioscópico mejora la rentabilidad diagnóstica. La frecuencia global de complicaciones con esta técnica (neumotórax, hemorragia, etc.) es muy baja (2,8%).

Últimamente se han desarrollado broncoscopios ultrafinos, para acceder mejor a las lesiones, así como otras técnicas, como la ecografía endoscópica y la navegación electromagnética, que permiten optimizar la localización del nódulo y aumentar el rendimiento diagnóstico.

Punción aspiración con aguja fina

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) con control radiológico permite establecer el diagnóstico del 80-95% de los nódulos malignos, según la situación y accesibilidad el nódulo. La PAAF tiene una elevada sensibilidad y especificidad, que superan en muchos estudios el 90%, y un valor predictivo positivo del 98,6% y negativo del 96,6%. Incluso, en los nódulos menores de 2 cm de diámetro, la PAAF tiene una sensibilidad mayor del 60% para detectar malignidad. La tasa de complicaciones es más alta que la de la broncoscopia, con una incidencia de neumotórax que alcanza hasta el 30%. De ellos, hasta un 5% requiere un drenaje con un tubo endopleural.

En los pacientes en los que no se obtiene un diagnóstico específico de benignidad ni con la broncoscopia ni con la PAAF, se requiere un seguimiento cuidadoso, otras técnicas diagnósticas o la cirugía exploradora (toracoscopia o toracotomía). La PAAF es muy útil en las lesiones periféricas, localizadas en el tercio externo del pulmón y menores de 2 cm, así

como en los pacientes que rechazan la cirugía diagnóstica, en los que tienen un alto riesgo quirúrgico y en los no operables.

Toracotomía y toracoscopia

La indicación de una u otra vía de acceso quirúrgico depende fundamentalmente de su localización. En el caso de los nódulos periféricos la elección es la vía toracoscópica, lo que se apoya en su baja morbilidad, menor estancia postoperatoria del enfermo y mayor *confort* postoperatorio del paciente. Puede ser difícil localizar el nódulo al no ser posible la palpación manual. Hay varios procedimientos para marcarlo previamente, casi siempre mediante una punción transtorácica previa, dirigida con una TC torácica, con la introducción de un colorante o de un arpón metálico.

Cuando el estudio histológico intraoperatorio muestra la naturaleza maligna de la lesión y su carácter de tumor primitivo pulmonar, si la situación clínica del enfermo lo permite, la toracoscopia puede reconvertirse en una toracotomía para realizar a una resección anatómica lobar y una linfadenectomía mediastínica.

Se indica una toracotomía como vía de elección desde el inicio cuando la localización del nódulo es más central. La toracotomía tiene escasa mortalidad, aunque siempre según el carácter del NPS (menor del 1% si es benigno y del 2-5% si es maligno), el tipo de resección (resección menor, lobectomía o neumonectomía), la edad del paciente y la comorbilidad existente.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN EL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

Tras todo lo expuesto, es evidente que muchos nódulos benignos no son fáciles de diagnosticar si no es con su exéresis completa. El objetivo es diagnosticar y tratar los nódulos que representan enfermedades ac-

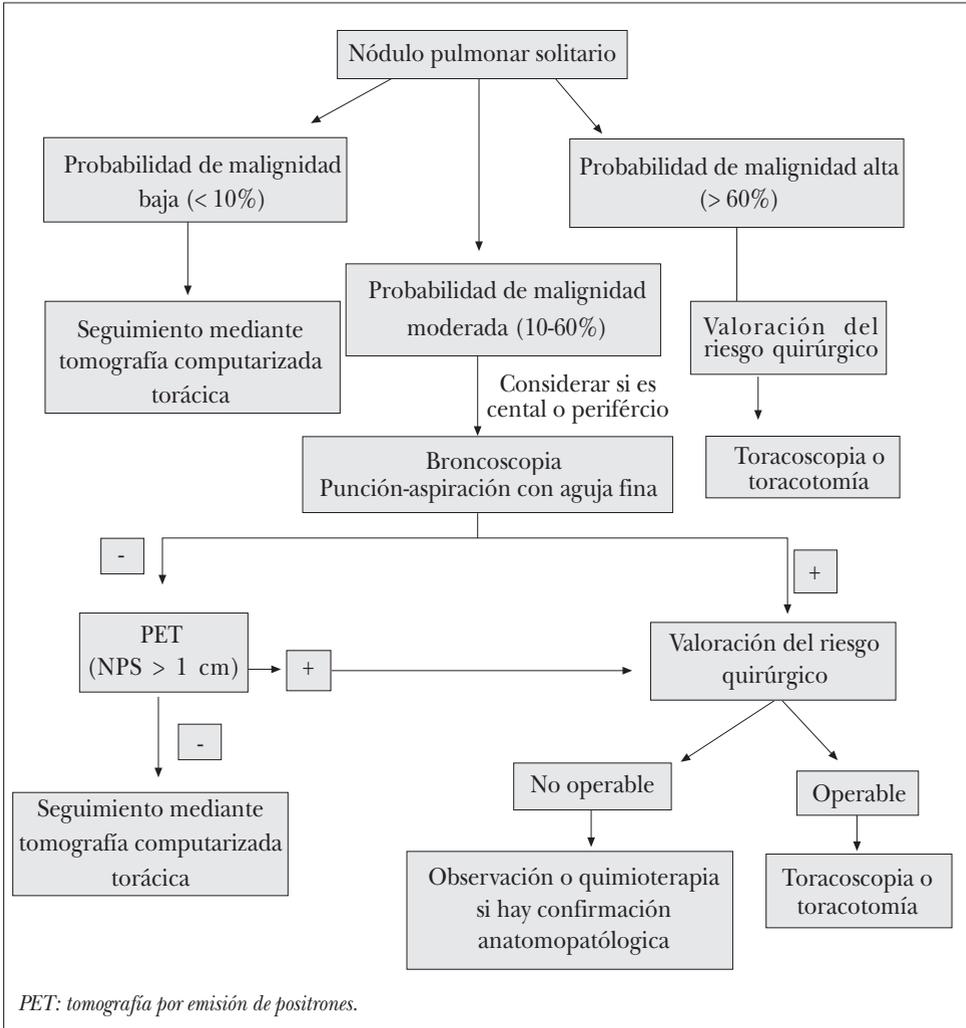


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico del nódulo pulmonar solitario (NPS).

tivas, en particular el cáncer de pulmón, y no someter a los costes y riesgos de los distintos procedimientos a los pacientes con lesiones benignas. En la actualidad no hay una forma de actuación aceptada unánimemente. En la evaluación, los elementos clave son la estimación de la probabilidad de malignidad, la accesibilidad a las distintas pruebas diagnósticas, la experiencia con las mismas, la situación basal y la actitud del paciente.

La revisión de radiografías de tórax previas del paciente es obligada, puesto que la ausencia de crecimiento en un periodo superior a 2 años conlleva una elevada probabilidad de benignidad y excluye la necesidad de otras exploraciones. Si, por el contrario, el nódulo ha crecido y su tiempo de duplicación es mayor de 20 días y menor de 18 meses, debe considerarse que es maligno. Los nódulos de crecimiento más rápido orientan hacia la exis-

tencia de un proceso infeccioso agudo, mientras que los que crecen muy lentamente suelen corresponder a granulomas o a hamartomas.

En los nódulos indeterminados, cuando la probabilidad de malignidad es baja (< 10%), se recomienda el seguimiento del nódulo con una TC torácica de alta resolución cada 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. Si se observa el crecimiento del nódulo, está indicada la biopsia o la extirpación del mismo. Cuando la probabilidad de malignidad es alta (> 60%), se aconseja, tras una valoración del riesgo quirúrgico, la resección quirúrgica por toracoscopia o toracotomía.

Cuando la probabilidad de malignidad es moderada ($\geq 10\%$ y $\leq 60\%$) suelen ser necesarios otros estudios diagnósticos. Se recomienda comenzar por la técnica diagnóstica que ofrezca un mayor rendimiento, según la clínica del paciente y las características radiológicas del NPS (PET, PAAF y/o una broncoscopia). En los NPS mayores de 1 cm de localización central o con un bronquio llegando al NPS ha de realizarse una fibrobroncoscopia. Cuando el NPS es periférico, la técnica diagnóstica aconsejada es la PAAF. En los casos en los que la PAAF o la fibrobroncoscopia son negativas, no son diagnósticas o no pueden llevarse a cabo, se aconseja realizar una PET si el NPS es mayor de 1 cm de diámetro.

En la figura 1 se expone un algoritmo diagnóstico que intenta contemplar todas las consideraciones anteriores. No obstante, el manejo del NPS debe adaptarse a las pruebas disponibles en cada medio y a la experiencia y rentabilidad logradas con las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

- Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348: 2535-42.
- Shin MS, Bradley JL. Chest wall lesions mimicking intrapulmonary pathological conditions. *JAMA* 1978; 239: 535-6.
- Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157: 849-55.
- Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, Ost DE. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? *Chest* 2007; 132: 108S-30S.
- Stoller JK, Ahmad M, Rice TW. Solitary pulmonary nodule. *Cleve Clin J Med* 1988; 55: 68-74.
- Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Dis Month* 1991; 37: 271-310.
- Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348: 2535-42.
- MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237: 395-400.
- Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; 20: 43-58.
- Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, Müller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991; 179: 469-76.
- Woodring JH, Fried AM. Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: a follow-up study. *Am J Roentgenol* 1983; 140: 473-4.
- Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW Jr, Leo FP, Hamper UM, Fishman EK et al. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology* 1986; 160: 313-17.
- Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157: 849-55.
- Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology* 1993; 186: 405-13.
- Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary

- pulmonary nodules with bayesian analysis. Part II. Application. *Radiology* 1993; 186: 415-22.
16. Nakamura K, Yoshida H, Engelmann R. Computerized analysis of the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with use of artificial neural networks. *Radiology* 2000; 214: 823-30.
 17. Márquez Rodas I, de Miguel Díez J, Álvarez-Sala JL. La tomografía por emisión de positrones en el estudio del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 493-8.
 18. Gould MK, Maclean CC, Kushner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. A meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914-24.
 19. Praüer HW, Weber WA, Römer W, Treuman T, Ziegler SI, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue 18F-fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. *Br J Surg* 1998; 85: 1506-11.
 20. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Respir J* 1996; 9: 410-4.
 21. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54: 884-93.

Capítulo 17

Carcinoma broncogénico

A. López Encuentra¹, L. Callol Sánchez²,
J.L. Martín de Nicolás Serrahima³, N. Moreno Mata⁴

¹Servicio Neumología. ³Servicio Cirugía de Tórax. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Servicio Neumología. Hospital Central de la Defensa. ⁴ Servicio Cirugía de Tórax. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

El carcinoma broncogénico (CB) es la neoplasia maligna del sistema respiratorio más frecuente, más letal y más prevenible. En España, la mortalidad por CB en 2006 alcanzó la cifra de 20.000 personas. La relación etiológica con el tabaco es indiscutible. Los cofactores que la hacen posible con esa necesaria exposición permanecen en estudio. En el momento actual, en España ya se está detectado un incremento relativo de esta enfermedad en mujeres y de la estirpe adenocarcinoma en relación a la escamosa.

El diagnóstico se realiza, en la gran mayoría de los casos, mediante la endoscopia respiratoria, con altas tasas de sensibilidad y de especificidad. La estadificación tumoral, o clasificación de la extensión tumoral (clasificación TNM), se actualiza en 2009, y para su exacta determinación se utilizan numerosos procedimientos clínicos, de imagen o de acceso cito-histológico. Una correcta estadificación produce una información que es imprescindible para la más precisa estimación pronóstica y la más adecuada decisión terapéutica.

Dado que la población con CB tiene una edad media de 67 años, la comorbilidad produce, frecuentemente, la declaración de enfermo inoperable. En estos casos o en donde el tumor es irreseccable, diversas terapias con quimio-radioterapia pueden ofertar beneficios para el paciente.

En el 15-20% de todos los CB diagnosticados se da la doble condición de tumor reseccable en paciente operable. En estos casos hay que intentar siempre la mejor cirugía (lobectomía con disección ganglionar sistemática) y, en ciertos estadios, la quimioterapia coadyuvante.

CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Concepto

Cuando hablamos de carcinoma broncogénico (CB) nos referimos a un tumor maligno, producido por crecimiento desordenado de células epiteliales en base a alteraciones del genoma celular, constituyendo nódulos o masas que afectan a las zonas próximas, con capacidad de metastatización a ganglios regionales y a distancia. Su crecimiento es de años y, generalmen-

te, cuando aparecen síntomas ha perdido la posibilidad de tratamiento curativo.

Epidemiología

Es la primera causa de muerte evitable en el mundo. En EE.UU. la mortalidad por CB supera la suma de la producida por cáncer de próstata, mama y colon⁽¹⁾. Ocupa el segundo lugar en la prevalencia oncológica en hombres y mujeres, tras el cáncer de próstata y mama, respectivamente, y es la principal causa de muerte por cáncer en ambos sexos.

En España, la mortalidad por CB en 2006 fue de 16.879 varones y de 2.634 mujeres según el Instituto Nacional de Estadística⁽²⁾. Es la principal causa de mortalidad por cáncer entre los varones y la tercera en las mujeres. El diagnóstico se hace en personas de edad media de la vida, con una media alrededor de los 65 años. Aunque es todavía raro por debajo de los 40 años, se asiste a un aumento significativo entre los 35 y 40 años, que llega al 47% en los últimos diez años. La mortalidad en mujeres es 10 veces inferior a la de los hombres, y puede explicarse por la tardía incorporación de aquéllas al grupo de fumadores, que tuvo lugar hacia 1960, mientras que los varones lo hicieron 40 años antes. Dado que el 27% de mujeres son fumadoras, es probable que los casos de CB en personas de sexo femenino se incrementen notablemente en los próximos años.

Etiología

El 10% del total de fumadores desarrollan un CB. La relación con el tabaco es evidente en el 90% de los casos, pero no justifica el 10% restante en personas que nunca han fumado⁽³⁾. Distinguiremos la causa fundamental, los factores mayores y otros factores de riesgo menor.

Causa fundamental: el tabaco

Se han descrito más de 3.000 productos cancerígenos procedentes de su combus-

tión (hidrocarburos aromáticos, N-nitrosaminas, hidrocarbonatos, arsénico, benceno, acrilonitrilo, formaldehído, acetaldehído, hidracida, arsénico, níquel, cadmio, benzopireno, polonio⁽⁴⁾ capaces de producir lesión del ADN nuclear. El riesgo de padecer un CB se multiplica entre 4 y 13 veces en los fumadores de un paquete al día en clara relación con la edad de comienzo, número de cajetillas/año, modo de inhalación, contenido de alquitrán, nicotina y existencia de filtro. El fumador pasivo respira sustancias cancerígenas que justifican el 3% de los cánceres de pulmón en no fumadores.

Causas mayores

- **Factores genéticos**, que explicarían la susceptibilidad individual que se incrementa en proporción al número de familiares en primer grado con cáncer. Las alteraciones genéticas están implicadas en la susceptibilidad a los carcinógenos pulmonares y en la carcinogénesis, que puede estar condicionada al balance entre la fase I de las enzimas activadoras de los procarcinógenos y la fase II de las enzimas desactivadoras, resultando en mutaciones somáticas celulares. Se han descrito mutaciones en los genes K-ras y p53 en el 50% de los pacientes fumadores que padecen cáncer.
- **Sexo**. Más frecuente en el varón atribuido al consumo de tabaco precoz, varios estudios sugieren que las mujeres pueden ser más susceptibles que los hombres, en relación con factores endocrinos y la distinta capacidad para la activación y detoxificación de los carcinógenos. La terapéutica sustitutiva con estrógenos se asocia con un incremento del adenocarcinoma, y la menopausia temprana tiene una acción protectora. En las mujeres hay mayor frecuencia de mutaciones en el gen p53.

- **Lesiones pulmonares previas.** En un 8,9% de los casos se desarrolla CB sobre la enfermedad residual, habitualmente adenocarcinoma (*scar cancer*).
- **Factores ocupacionales.** Existen sustancias potencialmente cancerígenas en el medio laboral que actúan sinérgicamente con el tabaco (fumar aumenta seis veces el riesgo de CB en los trabajadores con asbesto). La *International Agency for Research on Cancer* las clasifica según el grado de evidencia (Tabla 1).

Otros factores menores

La raza negra, el nivel socio-económico bajo, el factor ambiental, todas ellas frecuentemente interrelacionadas, facilitan la aparición de cáncer, al igual que alteraciones inmunológicas y la existencia de un cáncer previo. La dieta equilibrada y rica en carotenos y flavonoides puede disminuir la incidencia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y BASES MOLECULARES DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

Anatomía patológica

La clasificación anatomopatológica adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) en 2004, en la que se incluyen tumores raros y lesiones preinvasivas, está reflejada en la tabla 2.

Los tumores malignos del pulmón más frecuentes son *carcinoma epidermoide o escamoso* (OMS 1.3.1), *adenocarcinoma* (OMS 1.3.3), *carcinoma indiferenciado de células grandes* (OMS 1.3.4) y *carcinoma indiferenciado de células pequeñas* (OMS 1.3.2). Los tres primeros se agrupan como “no indiferenciados de células pequeñas” (*NICP*), en contraposición a los “de células pequeñas” (*ICP*). Estos dos tipos fundamentales son de gran importancia en cuanto al diagnóstico, al pronóstico y al tratamiento.

TABLA 1. Sustancias potencialmente carcinógenas descritas en el medio laboral.

Grupo 1

- Carcinógenos conocidos
 - Arsénico
 - Asbesto
 - Bis cloro-metil-éter
 - Cromo
 - Níquel
 - Vinilo de cloro

Grupo 2

- Probables carcinógenos
 - Acrilonitrilos
 - Berilio
 - Cadmio
 - Formaldehido
- Posibles carcinógenos
 - Acetaldehido
 - Fibras sintéticas
 - Sílice
 - Humos de fundición

El *carcinoma escamoso* (Fig. 1) muestra queratinización y puentes intercelulares, en ausencia de diferenciación acinar. Es de localización central y tiende a la cavitación. Existe una variedad que puede confundirse con el *ICP*, siendo útil la utilización de técnicas inmunohistoquímicas para asegurar la ausencia de sustancias neuroendocrinas.

El *adenocarcinoma* (Fig. 1) presenta diferenciación glandular exocrina, con estructuras acinares, papilares, bronquioloalveolares o con producción de moco (Tabla 2). Especial mención merece la variedad *bronquioloalveolar* (OMS 1.3.3.3), de crecimiento en bronquiólos y alvéolos, sin evidencia de afectación estromal, vascular o linfática. Son muy pequeños, de fácil reseccabilidad y curabilidad. La forma *mucosecretora*, con múltiples nódulos o masas lobulares y tendencia a producción de metástasis aerógenas, puede confundirse con metástasis de ovario o de páncreas.

TABLA 2. Clasificación anatomopatológica de los tumores pulmonares.

Tumores epiteliales malignos	
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células escamosas <ul style="list-style-type: none"> Papilar Células claras Células pequeñas Basaloide • Carcinoma de células pequeñas <ul style="list-style-type: none"> Combinado de células pequeñas • Adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma, subtipo mixto Acinar Papilar Bronquioloalveolar <ul style="list-style-type: none"> No mucinoso Mucinoso Indeterminado Adenocarcinoma sólido con producción de mucina <ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma fetal Carcinoma mucinoso o coloide Cistoadenocarcinoma mucinoso Adenocarcinoma de células en anillo de sello Adenocarcinoma de células claras • Carcinoma de células grandes <ul style="list-style-type: none"> C. neuroendocrino de células grandes C. combinado neuroendocrino de células grandes C. basaloide C. linfoepitelioma <i>like</i> C. de célula clara C. de células grandes con fenotipo rabdoide • Carcinoma adenoescamoso • Carcinoma sarcomatoide <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma pleomórfico Carcinoma de células fusiformes Carcinoma de células gigantes Carcinosarcoma Blastoma pulmonar • Tumor carcinoide <ul style="list-style-type: none"> Carcinoide típico Carcinoide atípico • Tumores tipo glándulas salivales <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma adenoide quístico Carcinoma epitelial-mioepitelial • Lesiones preinvasivas <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma escamoso <i>in situ</i> Hiperplasia adenomatosa atípica 	<p>Hiperplasia celular difusa idiopática neuroendocrina pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumores mesenquimales <ul style="list-style-type: none"> Hemangioendotelioma epiteliode Angiosarcoma Blastoma pleuropulmonar Condroma Tumor miofibroblástico peribronquial Linfangiomatosis pulmonar difusa Tumor miofibroblástico inflamatorio Linfangioleiomiomatosis Sarcoma sinovial <ul style="list-style-type: none"> Monofásico Bifásico Sarcoma pulmonar arterial Sarcoma pulmonar venoso <p>Tumores epiteliales benignos</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Papilomas <ul style="list-style-type: none"> Papiloma de células escamosas <ul style="list-style-type: none"> Exofítico Invertido Papiloma glandular Papiloma mixto glandular y de células escamosas • Adenomas <ul style="list-style-type: none"> Adenoma alveolar Adenoma papilar Adenomas de tipo glándula salival <ul style="list-style-type: none"> Adenoma glandular mucoso Adenoma pleomórfico Otros Cistoadenoma mucinoso <p>Tumores linfoproliferativos</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma B marginal o tipo MALT • Linfoma difuso B de células grandes • Granulomatosis linfomatoide • Histiocitosis de células de Langerhans <p>Miscelánea</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Hamartoma • Hemangioma esclerosante • Tumor de células claras • Tumor de células germinales <ul style="list-style-type: none"> Teratoma, maduro Inmaduro Otros tumores germinales • Timoma intrapulmonar • Melanoma <p>Tumores metastásicos</p> <hr/>

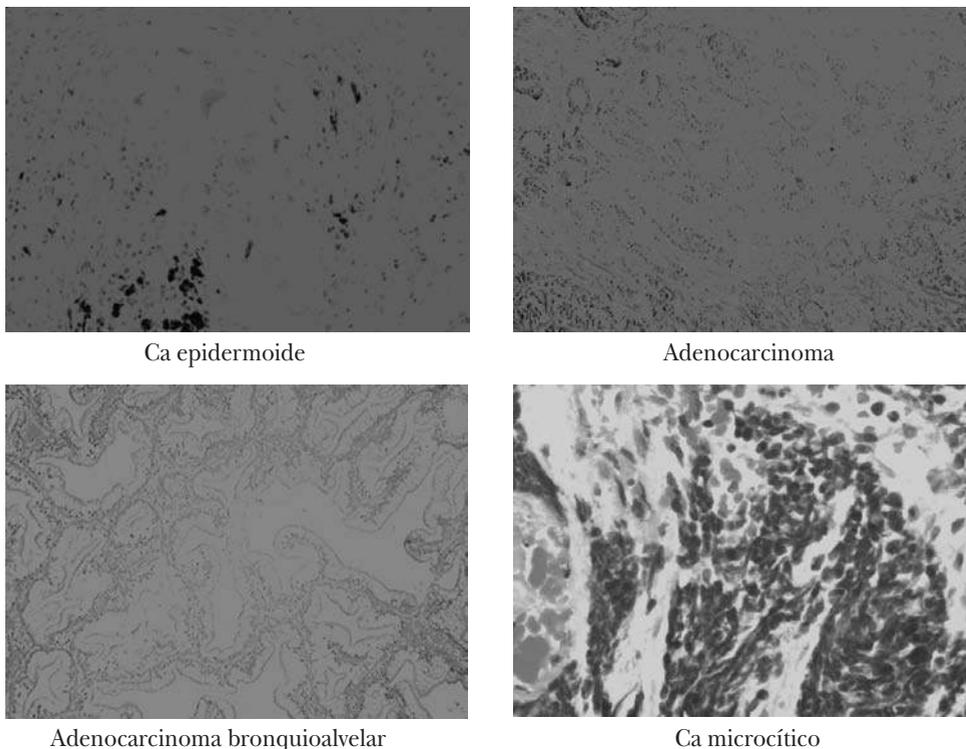


FIGURA 1. Preparaciones histológicas de los principales tipos histológicos de CB.

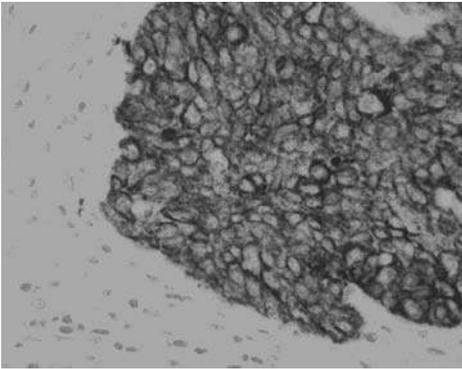
El *carcinoma indiferenciado de células grandes* (Fig. 1; Tabla 2) se define por exclusión con el resto de *NICP*, por ausencia de diferenciación glandular o escamosa, y existencia de células de talla media, con citoplasma basófilo y núcleo grande. Sólo un 34% de los tumores *NICP* tienen una única diferenciación celular evidente.

El *carcinoma indiferenciado de células pequeñas (ICP)* (Figs. 1 y 2; Tabla 2) está formado por células redondeadas y pequeñas, con alta tasa de mitosis, escaso citoplasma, límites mal definidos, cromatina glandular y núcleos difíciles de ver. Son de estirpe neuroendocrina, para lo cual es útil para su diagnóstico el marcaje positivo focal con cromogranina A y sinaptofisina (Fig. 2).

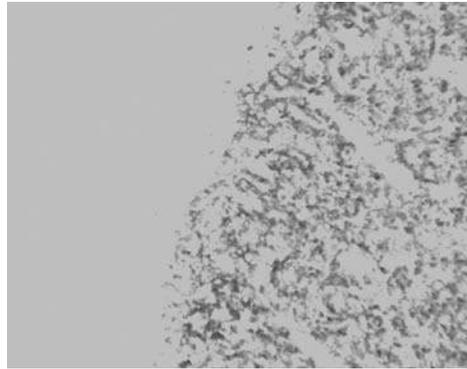
Bases moleculares del carcinoma broncogénico

La predisposición genética y la exposición crónica a carcinógenos pueden iniciar la *carcinogénesis*, que resulta de la acumulación escalonada de múltiples anomalías moleculares que implican alteraciones genéticas, cambios fenotípicos y crecimiento excesivo de clones celulares en el pulmón⁽⁵⁾. Se desarrolla en décadas y es una enfermedad del ciclo celular que lleva a la transformación maligna⁽⁶⁾. La carcinogénesis arrastra la pérdida del reconocimiento de las células tumorales como anómalas, no evidenciándose una adecuada respuesta inmunitaria.

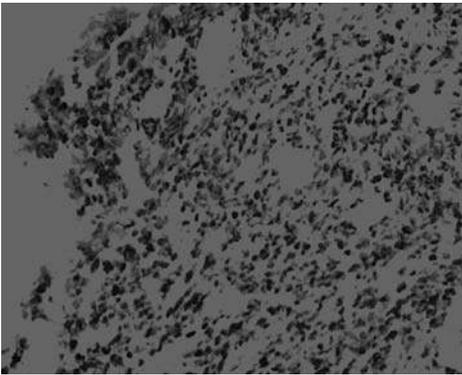
Existen puntos de control que *vigilan* las alteraciones del ciclo celular y lo detienen, dando tiempo e induciendo la tras-



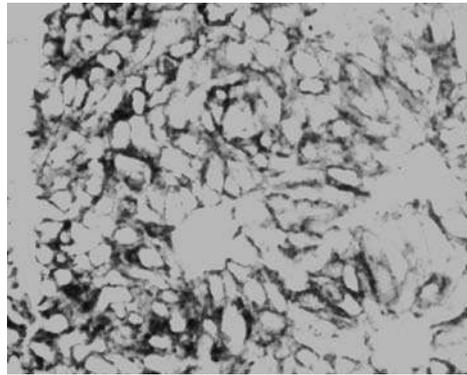
Ca epidermoide citoqueratina



Ca microcítico (cromogranina)



Ca microcítico (Ki 67)



Adenocarcinoma (citoqueratina)

FIGURA 2. Preparación histológica con técnicas de inmunohistoquímica.

cripción de genes que faciliten su reparación⁽⁷⁻⁹⁾. Su pérdida arrastra inestabilidad genómica, lo que favorece la evolución de células normales a células cancerosas. Estas paradas del ciclo celular tienen lugar al final de la fase G1 (*punto de control de restricción R*), en la fase G2 (*punto de control G2-M*) y, finalmente, el *punto de control M* en la metafase, que comprueba que los cromosomas se han alineado correctamente sobre el huso mitótico.

Las **principales anomalías moleculares** en el cáncer de pulmón (Tabla 3) son:

- Alteraciones citogenéticas producidas por *delección de regiones cromosómicas*.

- Alteraciones genéticas producidas por *inactivación de genes supresores* de tumor (p53, p16, FHIT) o por *activación de oncogenes* (ras, myc, entre otros).
- *Modificación epigenética de ADN por hipermetilación de regiones promotoras*: la metilación del ADN tiene un papel importante en la regulación de la expresión genética. Aunque el mecanismo de su participación en la carcinogénesis no es conocido, el descubrimiento de numerosas regiones hipermetiladas en genes “supresores” indica que es un mecanismo alternativo de su inactivación (p16, GSTP1, MGMT, TIMP y kinasa DAP).

TABLA 3. Alteraciones moleculares más frecuentes encontradas en carcinoma broncogénico.

Alteración molecular	Cáncer no de células pequeñas	Cáncer de células pequeñas
Oncogenes:		
Mutaciones en Ras	15-20%	< 1%
Amplificación de Myc	15-20%	< 1%
Sobreexpresión de ERBB2	30%	
Genes supresores de tumores		
Mutaciones p53	50%	75-100%
Expresión anormal de p53	40-60%	40-70%
Ausencia de expresión de retinoblastoma	15-30%	90%
Mutación en p16	10-40%	< 1%
Ausencia de expresión de p16	30-70%	0-10%
Pérdida heterocigosidad en 3p	90%	100%
Genes antiapoptóticos		
Expresión de Bcl-2	10-35%	75-95%
Actividad telomerasa		
	80-85%	100%

- *Actividad telomerasa:* en las células germinales y algunas *stem cells* existe actividad telomerasa para compensar el acortamiento de la cadena de DNA sufrido durante la replicación. En muy pocas células normales existe actividad telomerasa, pero sí en la mayoría de los cánceres *ICP* y en el 80% de los *NICP*. Alta actividad telomerasa puede ser detectada incluso en lesiones pulmonares precancerosas, y se asocia a proliferación celular y desaparición de la apoptosis.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN TUMORAL Y MÉTODOS DE ESTUDIO

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha del carcinoma broncogénico (CB) desde siempre está presente en toda consulta de un paciente fumador de más de 40-45 años, que acude por clínica respiratoria o sistémica de causa no aclarada.

Ese alto índice de sospecha debe obligar, sistemáticamente, a la práctica de una

radiología simple del tórax, posteroanterior y lateral. Cualquier imagen que no está suficientemente explicada o conocida como crónica más de dos años debe ser investigada adecuadamente.

Si la clínica y/o la imagen radiológica es sugerente de CB toda la información de ese paciente debe ser conocida en el plazo más breve posible por un neumólogo. La exploración diagnóstica con la mas alta sensibilidad, especificidad y accesibilidad en nuestro medio para el diagnóstico del CB en la broncoscopia. En nódulos de pequeño tamaño esta técnica endoscópica con control radioscópico alcanza sensibilidades de más del 80% con especificidades cercanas al 100%⁽¹⁰⁾.

La broncoscopia dispone de numerosos métodos para poder alcanzar el diagnóstico citohistológico del CB tanto con la biopsia directa de una lesión endoscópicamente visible como una no visible, pero guiada distalmente por radioscopia o por marcajes magnéticos o por ecografía distal endoscópica. El análisis citológico de las muestras extraídas endoscópica-

mente (aspirado, cepillado, lavado), completan los métodos diagnósticos disponibles.

En el escaso número de casos de CB no diagnosticables con la broncoscopia, otros procedimientos no quirúrgicos pueden ser útiles, desde el menos agresivo, pero también menos sensible, como es el análisis citológico del esputo hasta el más invasor pero con mejor sensibilidad y especificidad como es la punción-aspiración transtorácica con aguja fina. Para nódulos periféricos de menos de 2 cm la decisión de utilizar ésta última técnica citológica o intentar obtener una muestra biopsica por endoscopia depende de cada centro o unidad y está muy relacionado con factores personales, accesibilidad de medios físicos y disponibilidad de personal adecuado.

Estadificación

La estadificación tumoral del CB es el procedimiento de clasificación para esta enfermedad más utilizado con la función de estimar el pronóstico y decidir la terapéutica.

En el momento actual, la estadificación del CB se basa única y exclusivamente en criterios de extensión anatómica neoplásica, tanto del propio tumor (T) como de su extensión a las adenopatías regionales (N) o en forma de metástasis a distancia (M).

La clasificación TNM-estadios última vigente en este momento (2008) es la aceptada a nivel mundial desde 1997⁽¹¹⁾.

En 2009 se prevé una actualización de esta clasificación TNM basada en cerca de 100.000 casos de esta neoplasia recogidos a nivel mundial y que, tras un análisis cuidadoso, propone una nueva clasificación del apartado T⁽¹²⁾ y de los estadios⁽¹³⁾, entre otros cambios menos importantes (Tablas 4 y 5).

Métodos de estudio para la estadificación

Hay numerosos métodos de estudio para estadificar adecuadamente un CB, tan-

to para la evaluación de la extensión intratorácica como de la extratorácica.

A pesar de la renovada aparición de nuevos métodos de imagen de gran utilidad estadificadora, la historia clínica y la exploración física se mantienen como los mejores métodos para guiar las exploraciones. La anamnesis puede detectar la presencia de un dolor óseo nuevo y persistente sugerente de metástasis o de un síndrome paraneoplásico. Una sintomatología neurológica, central o periférica, conduce a la misma sospecha. El paciente puede referir la aparición de nódulos cutáneos o de adenopatías palpables. La exploración física puede diagnosticar un síndrome de Horner o un síndrome de vena cava superior, o encontrar nódulos, hepatomegalia o una asimetría en la exploración neurológica que pueda sugerir enfermedad metastásica nerviosa central.

Algunos de estos hallazgos son por sí suficientes para clasificar el apartado T, como el síndrome de Horner en un tumor apical y en otros casos pueden dirigir el método que confirme, o no, la presencia de una enfermedad neoplásica más extendida: punción o biopsia de adenopatías o nódulos cutáneos, TAC o resonancia nuclear magnética cerebral, gammagrafía o radiología ósea focalizada, etc.

En algunos pacientes no se detectan en la anamnesis ni en la exploración física detallada ninguna anomalía. Existe controversias sobre qué métodos estadificadores precisan esos pacientes, pero, en general, se considera obligado el disponer, si el paciente es tratable, de una TAC toracoabdominal con contraste. En caso de que el CB sea un adenocarcinoma o un carcinoma de células grandes, también se recomienda una TAC cerebral con contraste.

En el futuro, cuando la TAC-PET sea más accesible, es probable que la gran mayoría de los pacientes con CB la necesitarán para su estadificación, tanto para descartar enfermedad extendida insospecha-

TABLA 4. Nueva propuesta de estadificación TNM y de estadios ISC-IASLC-07.

Propuesta de descriptores T, N y M
T (Tumor primario)
<ul style="list-style-type: none"> • TX Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en el aspirado bronquial pero no visible por imagen o por broncoscopia • T0 No evidencia de tumor primario • Tis Carcinoma <i>in situ</i> • T1 Tumor < 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (ej.: no en el bronquio principal) [a] <ul style="list-style-type: none"> - T1a Tumor < 2 cm en su diámetro mayor - T1b Tumor > 2 cm pero < 3 cm en su diámetro mayor • T2 Tumor > 3 cm pero < 7 cm o tumor con cualquiera de los siguientes datos (tumores T2 con estas afectaciones son clasificados T2a si < 5 cm) <ul style="list-style-type: none"> - Afectación del bronquio principal > 2 cm distal a la carina - Invasión de la pleura visceral - Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la zona hilar pero no afecta al pulmón entero - T2a Tumor > 3 cm pero < 5 cm en su diámetro mayor - T2b Tumor > 5 cm pero < 7 cm en su diámetro mayor - T3 Tumor > 7 cm o que invade cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo tumor del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumor en el bronquio principal < 2 cm distal a la carina [a] pero sin afectación de la carina o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero o un nódulo/s tumor separado en el mismo lóbulo • T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina o presencia de un nódulo/s tumor separado en un diferente lóbulo homolateral
N (Adenopatías regionales)
<ul style="list-style-type: none"> • NX No puede evaluarse • N0 Ausencia de metastásis ganglionares regionales • N1 Metástasis en adenopatías homolaterales intrapulmonares, peribronquiales y/o hiliares, incluyendo afectación por extensión directa • N2 Metástasis en adenopatías homolaterales mediastínicas y/o subcarínicas • N3 Metástasis en adenopatías contralaterales hiliares o mediastínicas, o escalénicas homo- o contralaterales o supraclaviculares homo- o contralaterales
M (Metástasis)
<ul style="list-style-type: none"> • MX No puede evaluarse • M0 No metástasis a distancia • M1 Metástasis a distancia <ul style="list-style-type: none"> - M1a Nódulo/s tumoral contralateral o tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno [b] - M1b Metástasis a distancia
<p>[a] El infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño con el componente invasivo limitado a la pared bronquial, que se puede extender proximalmente al bronquio principal, también se clasifica como T1.</p> <p>[b] La mayoría de los derrames pleurales asociados con el cáncer de pulmón se deben al tumor. Sin embargo, hay algunos pacientes en quienes múltiples estudios citopatológicos del líquido pleural son negativos para tumor. En estos casos, el líquido no es hemático y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico indican que el derrame no se relaciona con el tumor, se debería excluir el derrame como elemento de clasificación, y el paciente debería ser considerado como T1, T2 o T3.</p>
<p>Modificado de J Thorac Oncol 2007; 2: 706-714</p>

TABLA 5. Nueva propuesta de estadificación TNM y de estadios ISC-IASLC-07.

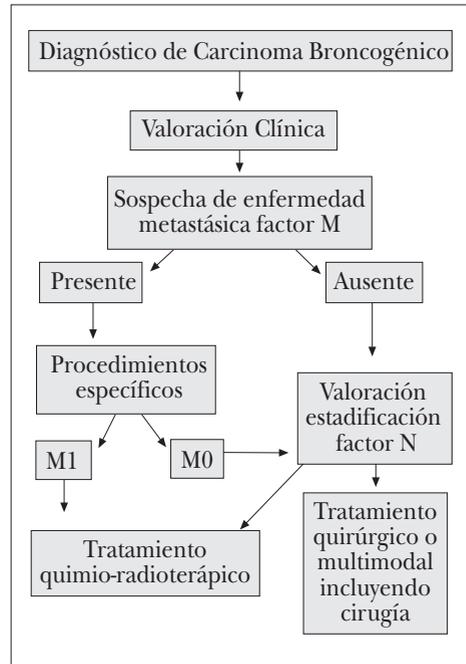
Definiciones propuestas para los estadios TNM	
Carcinoma oculto	TX N0 M0
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1a, b N0 M0
Estadio IB	T2a N0 M0
Estadio IIA	T1a, b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
Estadio IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0
Estadio IIIA	T1, T2 N2 M0 T3 N1, N2 M0 T4 N0, N1 M0
Estadio IIIB	T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0
Estadio IV	Cualquier T Cualquier N M1a, b

Modificado de J Thorac Oncol 2007; 2: 706-714

da en pacientes operables con tumores aparentemente resecables, como para planificar mejor el tratamiento radioterápico o como control para evaluar respuestas a la quimioterapia.

Un aspecto crucial en la estadificación del CB es la relativa a la clasificación del componente adenopático regional (N). Los métodos de imagen disponibles (TAC; PET) ofrecen una orientación o sospecha de afectación de esas adenopatías pero, dada la importancia de las decisiones terapéuticas y el pronóstico, se precisa de certeza citohistológica. Entre los métodos disponibles para la estadificación (N) clínica con certeza están las punciones transtraqueales con aguja fina guiadas, o no, con ecografía endoscópica, la punción transesofágica con ecoesofagoscopia, la punción transtorácica y las técnicas quirúrgicas de la evaluación mediastínica (mediastinoscopia, mediastinotomía).

Una secuenciación simplificada se expresa gráficamente en la figura 3, que re-

**FIGURA 3.** Algoritmo simplificado para la estadificación del carcinoma broncogénico orientado a la terapéutica. (modificado de referencia 14).

sume lo que defienden algunas pautas de manejo para esta enfermedad⁽¹⁴⁾.

OPERABILIDAD DEL PACIENTE

Un paciente con CB es operable cuando, desde el punto de vista respiratorio, hemodinámico y clínico general, se garantiza la realización de la resección pulmonar precisa para el control oncológico de la enfermedad.

Se debe hacer una primera aproximación durante las fases iniciales del estudio en las que se puede adoptar la decisión de inoperabilidad y, en algunos casos, imposibilidad de cualquier modalidad terapéutica (Tabla 6).

Los factores que determinan la operabilidad son: edad, estado clínico, función pulmonar, función cardiovascular y comorbilidad asociada de carácter grave.

TABLA 6. Criterios de inoperabilidad.

1. Edad superior a 70 años y estadio clínico superior a II
2. Edad superior a 80 años y estadio clínico superior a I, o si precisa neumonectomía
3. Estado clínico igual o inferior al 50% de la escala de Karnofsky, si no es reversible
4. Enfermedad asociada grave y no controlable
5. Enfermedad psico-física con severa limitación funcional
6. Capacidad vital por debajo del 45% irreversible*
7. FEV1 postbroncodilatador menor de 1.000 cc o del 30% e irreversible*
8. Tlco menor del 40%*
9. PaCO₂ superior a 45 mm Hg irreversible
10. Infarto de miocardio en las seis semanas previas (Se puede considerar demora de la cirugía o revascularización)
11. Arritmia ventricular o insuficiencia cardiaca congestiva incontrolable
12. Estenosis carotídea igual o mayor del 70%, o del 50% en mayores de 75 años, no tratables, según criterio de cirugía vascular
13. Comorbilidad asociada múltiple (EPOC, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, pérdida de peso, hipoalbuminemia) en pacientes por encima de 65 años y en los que se deba realizar resección superior a lobectomía

*Salvo atelectasia completa de un pulmón.

Edad

La edad media de los pacientes sometidos a cirugía de resección por CB supera los 62 años y va incrementándose progresivamente. No es infrecuente la presencia de EPOC, enfermedad isquémica coronaria y enfermedad arterial periférica. Es en estos pacientes en los que hay que profundizar en los estudios funcionales. Por encima de los 70 años sólo esta justificada la resección en los estadios Ia, Ib y IIa. En los mayores de 80 años sólo el estadio Ia-b siempre que no precise neumonectomía⁽¹⁵⁾.

Estado clínico

Cuando se alcanza el nivel de necesidad de asistencia considerable y cuidado médico frecuente (50% escala de Karnofsky) el paciente es inoperable. Se debe considerar la posibilidad de que esta situación sea reversible.

Función pulmonar

Por debajo del 45% de CV, siempre que esta situación sea irreversible y no se acompañe de atelectasia total de un pul-

món, el paciente es inoperable. Los pacientes sin clínica respiratoria, FEV₁ superior a 2 litros y TLCO superior al 60%, no precisan estudios funcionales complementarios.

Cuando el FEV₁ postbroncodilatación se encuentre entre 1.000 y 2.000 cc., el TLCO sea inferior al 60% y exista disnea, se realizará una gammagrafía de perfusión para realizar el cálculo del FEV₁ previsto postoperatorio (FPP) y del TLCO previsto postoperatorio (TLCO-PP) con independencia del tipo de resección. Un FPP por debajo de 800 cc y/o 30% y un TLCO-PP por debajo del 40%, son criterios de inoperabilidad. No obstante, en situaciones próximas a las cifras referidas y, en edades inferiores a 70 años, se debe contemplar la realización de pruebas especiales, como el test de la marcha que incluya: valoración de la distancia recorrida, porcentaje de desaturación y consumo de O₂⁽¹⁶⁾.

Función cardiovascular

A la vista de los datos clínicos y del ECG se deberá decidir qué casos deben ser eva-

luados con mayor profundidad⁽¹⁷⁾. Hay predictores de alto riesgo que deben estudiarse siempre: síndromes coronarios inestables, insuficiencia cardiaca descompensada, arritmias significativas y enfermedad valvular severa. Cuando los predictores son de riesgo intermedio (angina grado 1-2, IAM previo, insuficiencia cardiaca previa, diabetes mellitus o insuficiencia renal), se debe valorar la capacidad funcional del paciente. Si puede subir un piso o más, andar más de 250-300 metros en llano durante 6 minutos sin clínica y la cirugía prevista es lobectomía, no es preciso realizar más estudios⁽¹⁷⁾.

En pacientes con antecedentes de accidentes cerebrovasculares, isquemias transitorias, soplo carotídeo, claudicación intermitente, aneurisma de aorta o enfermedad isquémica cardiaca, es imprescindible realizar un *Doppler* de carótidas. Una estenosis de carótida del 70% debe ser valorada por el cirujano vascular a fin de ser tratada previamente a la resección pulmonar. En pacientes mayores de 75 años una estenosis carotídea por encima del 50% se considera inoperable. En todo caso, estas situaciones deben ser evaluadas de forma individualizada y por todos los especialistas⁽¹⁸⁾.

Comorbilidad asociada

Cuando exista enfermedad asociada severa y no controlable, o con pronóstico fatal a corto plazo.

En la figura 4 se expresa gráficamente un algoritmo para la evaluación de la operabilidad.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Garantizada la operabilidad, la resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección y el de mayor expectativa de curación para el CB no microcítico.

La cirugía tiene como objetivo fundamental la extirpación íntegra de la enfermedad por lo que el tipo de resección está

en función del tamaño y localización del tumor, así como de su extensión a estructuras vecinas (pared torácica, diafragma, pericardio). Antes de proceder al tratamiento las exploraciones complementarias pueden informar de situaciones de irreseccabilidad (Tabla 7). Debe tratar de evitarse la toracotomía exploradora, limitarla a niveles por debajo del 5% porque, además, retrasa la iniciación de tratamientos alternativos.

La cirugía completa debe cumplir unos requisitos mínimos: 1) resección pulmonar, lobectomía, bilobectomía o neumonectomía con límites de resección bronquial, vascular y de los tejidos circundantes libres de afectación tumoral; 2) si existe afectación de estructuras vecinas (pared torácica, pericardio, diafragma), sus límites deben estar libres de tumor; 3) linfadenectomía de todas las regiones accesibles incluyendo la grasa y, a ser posible, en bloque. La última estación ganglionar, paratraqueal alta y del ligamento pulmonar deben estar libres de afectación. Tampoco debe haber afectación extracapsular⁽¹⁹⁾.

Tipos de resección

- **Lobectomía:** es la resección indicada para los tumores que asientan en un lóbulo, no traspasan la cisura y no presentan afectación hilar. Es la resección de elección desde el punto de vista oncológico y presenta beneficios en cuanto a la mortalidad postoperatoria (2-3%) frente a resecciones mayores, fundamentalmente neumonectomía (7-12%).
- **Bilobectomía:** indicada en el lado derecho para los tumores que afectan por contigüidad a más de un lóbulo, a los que se originan o afectan al bronquio intermediario y para los tumores del lóbulo medio o inferior que se acompañan de afectación ganglionar.
- **Neumonectomía:** resección indicada para los tumores de ambos bronquios

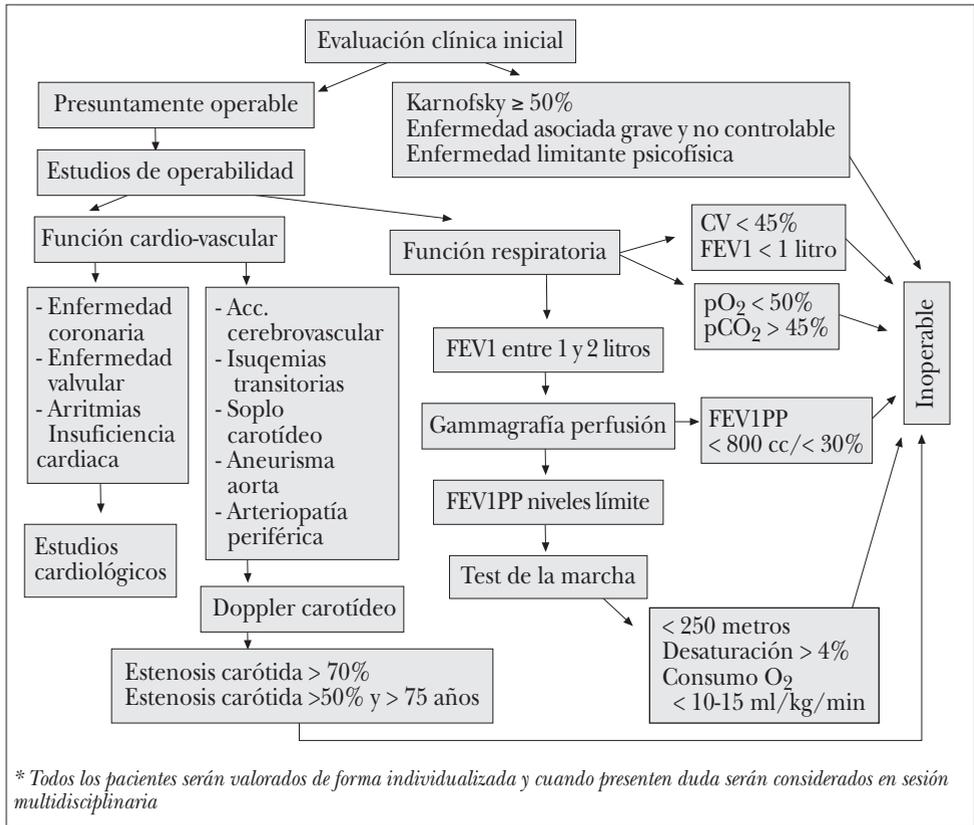


FIGURA 4. Algoritmo de operabilidad.

TABLA 7. Criterios de irresecabilidad.

1. CB microcítico, o de células pequeñas, estadio superior a I
2. Derrame pleural tumoral
3. Síndrome de vena cava superior
4. Síndrome de Horner
5. Parálisis del nervio recurrente por infiltración tumoral
6. Afectación traqueal
7. Afectación de pared torácica extensa o que afecte al plano muscular
8. Afectación de esófago
9. Afectación del cuerpo vertebral y del foramen neural
10. Afectación de estructuras vasculares mediastínicas (aorta, subclavia)
11. Afectación de vena y arteria subclavia en tumor de Pancoast
12. Metástasis en adenopatías mediastínicas contralaterales
13. Metástasis en adenopatías homolaterales en estaciones altas y con afectación extracapsular

principales y tumores hiliares. Se incrementa la morbimortalidad, sobre todo en el lado derecho.

- **Resecciones segmentarias:** sólo están justificadas cuando la limitación funcional impida una resección mayor. Son

de elección las segmentectomías anatómicas, que no muestran diferencias en la supervivencia a largo plazo si se trata de tumores menores de 3 cm. Sin embargo, la tasa de recidiva local es mayor. Las resecciones en cuña deben considerarse exclusivamente para pacientes en los que su situación clínica aconseje una cirugía de corta duración que disminuya el riesgo de complicaciones postoperatorias⁽²⁰⁾.

- **Resecciones broncoplásticas:** indicadas en tumores endobronquiales con preferencia de ambos lóbulos superiores. Habitualmente se realizan para preservar, función respiratoria.
- **Resecciones ampliadas:** las intervenciones que requieran resección de pared torácica no están indicadas cuando la afectación supere la fascia extratorácica. Tampoco en pacientes mayores de 70 años en los que se precise neumonectomía. En cualquier caso los límites de resección deben ser estudiados intraoperatoriamente para garantizar la resección curativa.

Resección por estadios

La resección pulmonar es el tratamiento de elección en los estadios Ia-b y IIa. En el estadio IIb por presencia de T3 debe realizarse resección en bloque, lo mismo que en el estadio IIIa-T3N1. Si es un tumor del sulcus debe recibir quimio-radioterapia concurrente preoperatoria.

En el estadio IIIa-N2c se considerará quimioterapia neoadyuvante en casos seleccionados: tumor inferior a T3 y menor de 7 cm. Se procederá a la resección tras la comprobación de respuesta al tratamiento, buena función pulmonar y ausencia de Ny2 por re-mediastinoscopia. Se evitará la neumonectomía sobre todo si es derecha.

En estadio IIIb pueden ser quirúrgicos algunos pacientes con T4: nódulos en el mismo lóbulo, afectación de venas y ar-

terias intrapericárdicas, afectación de carina traqueal y porción inferior de la tráquea.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO O NO CÉLULAS PEQUEÑAS (NICP)

Estadio I y II

Radioterapia

Una extensa experiencia clínica indica que la radioterapia prolonga la supervivencia en pacientes inoperables por causas médicas o en aquellos que rechazan la cirugía; aunque no existen ensayos clínicos que lo avalen, entre el 15 y el 20% de los pacientes tratados alcanzan largas supervivencias. La radioterapia hiperfraccionada acelerada (CHART) [54Gy en 12 días] se ha mostrado superior a la radioterapia convencional [60 Gy en 6 semanas] en un ensayo fase III que incluía a pacientes no operables en todos los estadios; en el subgrupo de 169 pacientes en estadio I/II, la supervivencia a 4 años era del 18% en la terapia acelerada frente al 12% que ofrecía la convencional. En la serie global, el 80% de los pacientes tenían histología epidermoide y el beneficio referido en la supervivencia sólo aparecía en este subtipo.

El progreso de la tecnología ha permitido el desarrollo de la radioterapia conformada tridimensionalmente RT-3D, y más recientemente el de la radioterapia estereotáxica (SBRT); ésta consigue liberar mayores dosis de radiación con una aceptable toxicidad. La SBRT ha sido utilizada para tratar lesiones periféricas, con resultados satisfactorios y homogéneos entre las series publicadas en cuanto al control local de la enfermedad, a pesar de las diferencias en el esquema de fraccionamiento y en los protocolos utilizados. El análisis de los ensayos multicéntricos situarán el lugar de esta modalidad terapéutica; en este sentido, el RTOG-0236, ya cerrado, es un estudio diseñado con

un esquema de 20 Gy x 3 fracciones en el tratamiento de pacientes inoperables por causas médicas, en estadio I-II; actualmente en curso, el RTOG-0618 pretende definir el papel de la radioterapia estereotáxica en pacientes operables, o el RTOG-0633 en el tratamiento de lesiones centrales⁽²¹⁾.

Radiofrecuencia

Se trata de la aplicación de una corriente eléctrica de alta frecuencia a través de un electrodo situado dentro del tumor, que lo destruye; puede ser aplicada en pacientes de alto riesgo para la cirugía. En el momento actual sólo se dispone de resultados en series de pacientes, por lo que sus indicaciones no han sido establecidas. Recientemente se han publicado resultados a largo plazo⁽²²⁾; en esta serie se incluyen 75 pacientes en estadio I con una mediana de supervivencia de 29 meses, con supervivencia del 27% a 5 años.

Estadio III

La gran mayoría de los pacientes en estadio III no se benefician de la cirugía y son tratados con quimio-radioterapia o radioterapia sola, en función de la extensión de la enfermedad, las estructuras que invada el tumor y el estado general del paciente.

Diferentes análisis han demostrado la superioridad de la quimio-radioterapia sobre la radioterapia aislada. Seis metaanálisis han demostrado una mejora en la supervivencia, pequeña, pero clínicamente relevante, de 4% a 2 años y 2% a 5 años.

Varios ensayos fase III se han realizado para determinar la optimización del tratamiento con quimio-radioterapia, comparando la terapia secuencial frente a la simultánea⁽²³⁾. Publicado recientemente, el metanálisis del *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group* (NSCLCCG) utilizando los datos de pacientes individualmente ha mostrado una significativa mejor supervivencia con la terapia simultánea con un beneficio absoluto del 6,6% en la supervi-

vencia a tres años (18,2% con la terapia secuencial, 24,8% con la simultánea); sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos regímenes en cuanto a la progresión a distancia de la enfermedad. Todos los ensayos muestran que la terapia simultánea se asocia a un incremento de la toxicidad con esofagitis y algunos con neutropenia, náuseas y vómitos. Basado en esta evidencia, la quimio-radioterapia simultánea parece ser superior al abordaje secuencial en términos de respuesta al tratamiento y de supervivencia, y se recomienda para pacientes con buen estado general y con mínima pérdida de peso. Aunque ningún régimen de tratamiento ha demostrado ser superior, la quimioterapia debería estar basada en cisplatino con una radiación de 60 Gy en 30 fracciones administradas en un periodo de 6 semanas.

No está definido el papel de quimioterapia de inducción o de consolidación asociada a la quimio-radioterapia, buscando reducir las metástasis a distancia. Los resultados de los estudios fase II conducidos por el *Southwest Oncology Group* (SWOG) indican que la terapia de consolidación consigue supervivencias superiores a la inducción con quimioterapia. Sin embargo, es preciso el desarrollo de estudios fase III para establecer conclusiones definitivas.

La evidencia a favor de la quimioterapia radiosensibilizante es limitada e inconsistente. Sólo dos de los 7 ensayos que emplean esta forma de tratamiento demuestran una mayor supervivencia a los 3 años⁽²⁴⁾.

Estadio IV

En pacientes con buen estado general, el tratamiento está basado en la combinación de dos agentes quimioterápicos, cisplatino o carboplatino combinado con un taxano (paclitaxol o docetaxol), vinorelbina, gemcitabina o irinotecan, con una duración de 3 ó 4 ciclos. Mejora la supervivencia y palia los síntomas asociados a la enfermedad. Tratamientos de segunda lí-

nea tienen también un efecto en la supervivencia y en la paliación de los síntomas en pacientes con buen estado general, bien con docetaxol, pemetrexed o erlotinib.

Las expectativas generadas tras el desarrollo de las terapias diana se han visto poco reflejadas en los resultados de los ensayos clínicos. En el análisis de subgrupos de uno de ellos se ha encontrado que en los pacientes sin historia de tabaquismo, el tratamiento con erlotinib asociado a la quimioterapia mejoraba la supervivencia al compararlo con el tratamiento sólo con quimioterapia. Por otro lado, en un ensayo clínico, bevacizumab asociado a carboplatino y paclitaxol mejora la supervivencia en un subgrupo de pacientes con histología no epidermoide y ausencia de metástasis cerebrales y de hemoptisis, al compararlo con otro grupo sin bevacizumab⁽²⁵⁾.

Pacientes de edad avanzada (≥ 70 -79 años) pueden beneficiarse del tratamiento, con uno o dos agentes quimioterápicos, en función de su estado general y de la presencia de comorbilidad; grupo heterogéneo, la estrategia terapéutica debe ser individualizada.

En pacientes mayores de 80 años, no está demostrado el beneficio de la quimioterapia, y su uso se debe basar en las condiciones de cada paciente.

Estas recomendaciones se deben aplicar igualmente a pacientes en estadio IIIB con derrame pleural o pericárdico neoplásico, con extensas adenopatías supraclaviculares ipsilaterales y en pacientes con enfermedad intratorácica no tratable con abordajes combinados⁽²⁵⁾.

Existen diversas técnicas farmacológicas e invasivas destinadas a paliar los síntomas respiratorios o los producidos por metástasis torácicas o extratorácicas, que deben ser conocidas y aplicadas a los pacientes; por su extensión quedan fuera del ámbito de este manual.

TRATAMIENTO MULTIMODAL

Tratamiento adyuvante

Quimioterapia

Debido a la buena supervivencia de los pacientes en estadio IA tras la resección quirúrgica, no se recomienda el uso del tratamiento adyuvante basado en platino. La mejora en la supervivencia en pacientes con estadios iniciales CB-NICP mediante el uso del antimetabolito uracilo-tegafur (UFT), ha sido demostrado sólo en Japón, y no está disponible ni en Europa ni en América.

Diferentes ensayos que emplean quimioterápicos de tercera generación han publicado recientemente sus resultados (Tabla 8). En el estadio IB los dos ensayos que emplean cisplatino-vinorelvina, JBR-10 y ANITA, muestran que no se produce un beneficio en la supervivencia. Igualmente, el estudio CALGB-9633, limitado a pacientes en estadio IB que recibieron carboplatino-paclitaxol como terapia adyuvante, concluye que no debe ser considerado este tratamiento como el estándar en este estadio. En este momento, los ensayos JBR-10 y ANITA indican con claridad que existe un sustancial beneficio en la supervivencia para pacientes en estadio II después de utilizar tratamiento adyuvante basado en platino, por lo que se recomienda su uso. En el estadio IIIA, los resultados de los estudios IALT y ANITA, ambos con quimioterapia basada en platino y uso opcional de radioterapia, también muestran un beneficio en la supervivencia en el brazo de tratamiento, por lo que se recomienda su uso⁽²⁶⁾.

Radioterapia

Los resultados del metaanálisis de la CoLaboración Cochrane indican que la radioterapia no está indicada como terapia adyuvante tras la resección quirúrgica completa en el estadio I y II⁽²⁷⁾. Diferentes ensayos clínicos, metaanálisis y guías de práctica clínica concluyen que el uso de la radioterapia

TABLA 8. Ensayos clínicos recientes con quimioterapia adyuvante.

Ensayo (año publicación)	Estadio	Tratamiento	Nº pacientes	Mediana supervivencia global (meses)	Supervivencia global a 5 años /HR	p	Estadio beneficiado en el análisis de subgrupos
JBR-10 (2005)	IB-II	Platino-	243	94	69	0,012	II
		Vinorelvina Control	239	73	54		
ANITA (2006)	IB- IIIA	Platino-	407	66	51	0,002	II y IIIA
		Vinorelvina Control	433	44	43		
IALT (2004)	I-III	Combinaciones de cisplatino	932	51	44	< 0,02	IIIA
		Control	935	44	40		
CALGB-9633 (2008)	IB	Carboplatino- Paclitaxol Control	173 171		HR: 0,83; IC 0,64-1,08	0,12	

postoperatoria en pacientes con CB-NICP en estadio IIIA no genera un beneficio en la supervivencia; sin embargo, podría ser considerada en pacientes seleccionados para reducir el riesgo de recurrencia local.

Tratamiento de inducción

La quimio-radioterapia de inducción se ha postulado como la terapia estándar para pacientes con tumores del sulcus superior operables. Rusch et al.⁽²⁸⁾ publicaron los resultados del estudio prospectivo fase II SWOG 9416 en pacientes con CB-NICP T3-4 N0-1 del sulcus superior que recibieron dos ciclos de inducción con etopósido/cisplatino con radioterapia (45 Gy) simultánea. La supervivencia a 5 años fue del 44% para todos los pacientes y del 54% si la resección fue completa.

Actualmente, la cirugía aislada no se considera una opción válida de tratamiento para pacientes en estadio III. Tanto la inducción con quimioterapia o quimio-radioterapia han resultado terapias efectivas. El metaanálisis de Berghmans, publicado en 2005, incluye datos de cuatro ensayos

clínicos, encontró un beneficio (HR 0,72 IC 95%: 0,56-0,93, $p = 0,02$) a favor de la quimioterapia de inducción frente a la cirugía aislada en pacientes en estadio IIIA⁽²⁹⁾.

Los ensayos clínicos fase III más recientes que utilizan tratamiento de inducción se han diseñado específicamente para evaluar cuál de las dos terapias locales, radioterapia o cirugía, es más eficaz en pacientes en estadio IIIA, N2. El ensayo más numeroso, EORTC 08941, incluyó a 579 pacientes con enfermedad en estadio IIIA irresecable. El 61% respondieron a la inducción y recibieron radioterapia o resección quirúrgica. Ambos tratamientos consiguen una supervivencia a 5 años del 15%. La supervivencia cercana al 30% en aquellos pacientes que recibieron lobectomía, resección completa o ausencia de N2 en el examen patológico, identifica a subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de la resección quirúrgica. El ensayo RTOG 9303 incluyó a 396 pacientes N2 resecables que recibieron quimio-radioterapia de inducción seguida de cirugía o radioterapia si no había habido progresión tras la inducción.

La supervivencia a 5 años fue similar en ambos grupos, 27% en el grupo que recibió cirugía frente al 20% en el grupo que recibió radioterapia ($p = 0,10$). La supervivencia a 5 años en el grupo de la cirugía sería del 36% si la mortalidad de la neumonectomía se hubiera evitado, cifra similar a la publicada por diferentes estudios fase II entre pacientes en estadio IIIA N2 tras cirugía después de recibir tratamiento de inducción.

Unas propuestas de tratamiento para los estadios IIIA y IIIB se expresan gráficamente en las figuras 5 y 6.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA BRONCÓGENICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS (CB-ICP)

El estándar de tratamiento recomendado para los pacientes con enfermedad limitada es etoposido-cisplatino, combinado con

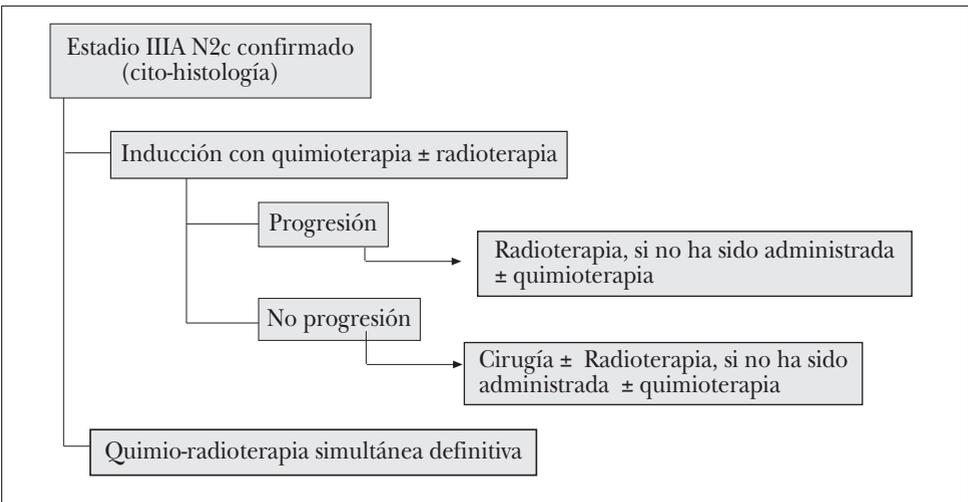


FIGURA 5.

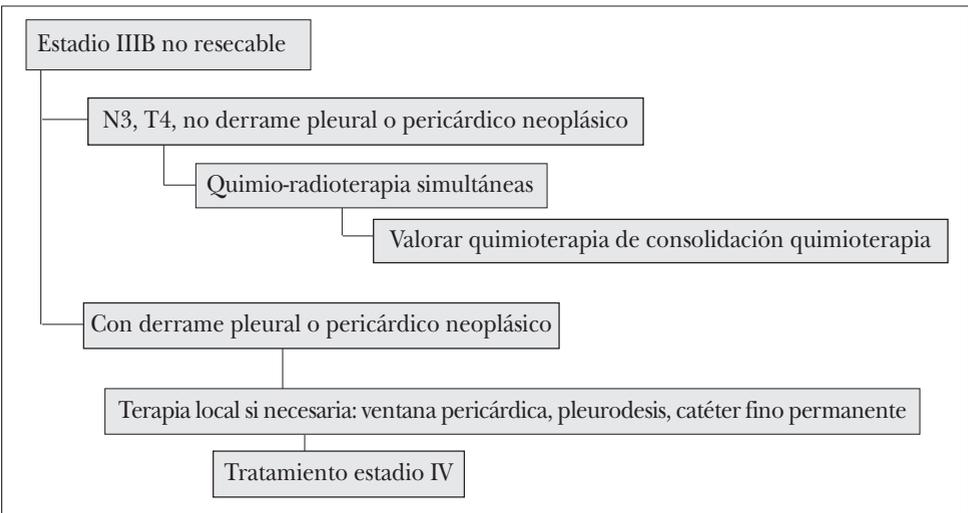


FIGURA 6.

radioterapia torácica simultánea. Ésta incrementa el control local y la supervivencia de estos pacientes. No está definido por completo el momento, dosis y fraccionamiento de la radioterapia, aunque un metaanálisis reciente pone de manifiesto que el beneficio de la radioterapia es mayor si se administra precozmente, dentro de los primeros 30 días tras el inicio de la quimioterapia. Un ensayo clínico ha demostrado el beneficio de la radioterapia hiperfraccionada acelerada (45Gy en 30 sesiones durante 3 semanas) frente al régimen convencional que utiliza 25 sesiones en 5 semanas.

El tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad extendida consiste en cisplatino o carboplatino en combinación con etopósido. El cisplatino puede combinarse también con CPT-11. No hay evidencia que aconseje el uso de la quimioterapia más allá del 6º ciclo. Puede utilizarse radioterapia torácica en aquellos pacientes con respuesta completa fuera del tórax y al menos parcial intratorácica⁽³⁰⁾.

No se recomienda mantener la quimioterapia ante una respuesta parcial o completa, en cualquier estadio. En los pacientes con buen estado general y enfermedad refractaria o recidiva tras la primera quimioterapia está justificado el empleo de una 2ª línea de quimioterapia, ya que incrementa la supervivencia. Los pacientes que presentan una respuesta radiológica tras la quimioradioterapia o que son resecaos quirúrgicamente deben recibir una radioterapia craneal profiláctica ya que reduce el riesgo de metástasis y mejora la supervivencia. Los pacientes con tumores mixtos, CB-NICP-CB-ICP, deben ser tratados siguiendo las recomendaciones efectuadas para el CB-ICP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Tiwari RC, et al. Cancer statistics, 2004. American Cancer Society. *Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
2. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en INE-base-www.ine.es
3. Callol L, Álvarez-Sala Walther R, et al. Neoplasias pulmonares. En: Tratado de Medicina Interna. Editorial Planeta 2005: 1361-75.
4. International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity to humans. Lyon, 2001.
5. Hofmann H, Bartling B, et al. Identification and classification of differentially expressed genes in non-small cell lung cancer by expression profiling on a global human 59620-element oligonucleotide array. *Oncol Res* 2006; 16: 587-95.
6. Burns D. Primary prevention, smoking, and smoking cessation: implications for future trends in lung cancer prevention. *Cancer* 2000; 89(11 Suppl): 2506-9.
7. Aquilina G, Bignami MJ. Mismatch repair in correction of replication errors and processing of DNA damage. *Cell Physiol* 2001; 187: 145-54.
8. Hussein MR, Wood GS. Building bridges in cancer: mismatch repair and microsatellite instability. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 76-81.
9. Tseng R, Chang J, et al. Genomewide loss of heterozygosity and its clinical associations in non small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2005; 117: 241-7.
10. García Quero C, García Luján R, et al. Rentabilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de lesiones pulmonares focales malignas. *Rev Clín Esp* 2008 (en prensa).
11. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 5 th ed. New York: Wiley-Liss, 1997.
12. Rami-Porta R, Ball D, et al; on behalf of the International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee, Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
13. Goldstraw P, Crowley J, et al; on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.

14. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre (GCCB-H12X). Pauta de Carcinoma Broncogénico. Actualizado 2007. <http://www.mbe-neumologia.es/pautaCB>.
15. Bootom R, Jones M, et al. Lung cancer 7: Management of lung cancer in elderly patients. *Thorax* 2003; 58: 711-720.
16. Beckles MA, Spiro SG, et al American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003; 123 (Suppl): 105S-114S.
17. Lee TH, Marcantonio ER, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-1049.
18. Alamowitch S, Eliasziw M, et al, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal carotid-artery stenosis. *Lancet* 2001; 357: 1154-1160.
19. GCCB-S. Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 495-503.
20. Ginsberg RJ, Rubinstein LV, The Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-623.
21. Dilling TJ, Hoffe SE. Stereotactic body radiation therapy: transcending the conventional to improve outcomes. *Cancer Control* 2008; 15: 104-11.
22. Simon CJ, Dupuy DE, et al. Pulmonary radiofrequency ablation; long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology* 2007; 243: 268-75.
23. Bayman NA, Blackhall F, et al. Management of unresectable stage III non-small-cell lung cancer with combined-modality therapy: a review of the current literature and recommendations for treatment. *Clin Lung Cancer* 2008; 9: 92-101.
24. Okawara G, Mackay JA, et al; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 377-93.
25. Socinski MA, Crowell R, et al; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 277S-289S.
26. Alam N, Darling G, et al; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58: 146-55.
27. Scott WJ, Howington J, et al; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 234S-242S.
28. Rusch VW, Giroux DJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007; 25: 313-8.
29. Robinson LA, Ruckdeschel JC, et al. American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 243S-265S.
30. Simon GR, Turrisi A; American College of Chest Physicians. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 324S-339S.

Capítulo 18

Enfermedades de la pleura

V. Villena Garrido¹, E. Pérez Rodríguez², B. Steen³,
Y-W Pun⁴

¹Sección de Neumología. Hospital Universitario 21 de Octubre. Madrid. ²Sección de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ³Sección de Neumología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. ⁴Sección de Cirugía Torácica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

RESUMEN

El derrame pleural constituye hasta el 10% de las patologías atendidas en los servicios de neumología. Para su diagnóstico, clásicamente se recomienda en primer lugar identificar si el líquido corresponde a un trasudado o a un exudado. Aunque las causas de trasudados pleurales son escasas, la lista de exudados es amplia. Para identificar la etiología del derrame, tras la realización y de una minuciosa historia clínica y exploración física, se recomienda el análisis del líquido pleural, obtenido mediante toracocentesis. Los parámetros bioquímicos, así como la citología o los cultivos de líquido pleural, pueden establecer el diagnóstico o modificar la probabilidad de las distintas opciones. En el caso de los exudados de etiología no filiada, la toma de biopsia pleural transparietal o mediante toracoscopía puede establecer el diagnóstico de tuberculosis o neoplasia, dos de las causas más frecuentes de exudados pleurales. El pronóstico y tratamiento del derrame dependerán de la etiología del mismo, así como de la cuantía y los síntomas que produce, en algunas de las etiologías.

INTRODUCCIÓN

La pleura es la membrana serosa que recubre el pulmón, el mediastino, el diafragma y la pared costal. Está constituida por una doble hoja: la pleura visceral, que recubre el pulmón, y la pleura parietal, que recubre la cavidad torácica. El espacio entre ambas membranas se denomina espacio pleural. En el ser humano normal, el espacio pleural contiene unos pocos mililitros de líquido pleural, cuya función es lubricar ambas superficies. El líquido pleural puede originarse en los capilares pleurales (principalmente, parietales), el espacio intersticial pulmonar, los linfáticos o los vasos sanguíneos intratorácicos, o la cavidad peritoneal. Su reabsorción se realiza principalmente a través de los linfáticos de la pleura parietal⁽¹⁾.

DERRAME PLEURAL

El derrame pleural es la acumulación patológica del líquido pleural. En la tabla 1 se muestran los mecanismos patogénicos del derrame pleural.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas a veces son producidas por el propio derrame pleural,

TABLA 1. Mecanismos de producción del derrame pleural.

- Aumento de la presión hidrostática
- Descenso de la presión oncótica en la microcirculación
- Aumento de permeabilidad en la microcirculación pleural
- Bloqueo del drenaje linfático
- Paso del líquido desde el peritoneo
- Aumento de la presión negativa del espacio pleural
- Rotura vascular
- Rotura del conducto torácico

pero frecuentemente están enmascaradas por los síntomas de la enfermedad productora del derrame. Los síntomas más frecuentes son el dolor, la tos seca o la disnea. El dolor suele ser pleurítico, pero en ocasiones es persistente, como en el mesotelioma pleural. La disnea está relacionada con la cuantía del derrame y con la existencia de posible patología pulmonar previa. Para la identificación de la etiología del derrame debe considerarse la duración de los síntomas y su naturaleza, así como los antecedentes del paciente, como patologías cardíacas, hepáticas, traumatismos, situaciones de inmovilidad o neoplasias previas.

En la valoración inicial de estos pacientes debe realizarse una exploración física completa, ya que en ocasiones la detección de edemas maleolares, de adenopatías u otros datos, pueden orientar el diagnóstico. En la exploración torácica destaca la disminución del *fremitus* táctil, o la matidez a la percusión. En la auscultación pulmonar puede encontrarse la disminución o abolición del murmullo vesicular, con disminución de la transmisión de las vibraciones vocales, y puede escucharse un roce pleural. En derrames muy pequeños la exploración física puede no detectar el líquido pleural.

Manifestaciones radiológicas

Para comprender mejor las imágenes que produce el derrame pleural, es útil imaginar el pulmón como un globo que se introduzca en un cubo con agua (la cavidad torácica y el derrame pleural). El agua subirá lateralmente rodeando el pulmón. En la proyección posteroanterior del tórax el derrame inicialmente oblitera el ángulo costofrénico lateral, y existe una opacidad que asciende lateralmente con una concavidad hacia el mediastino. En la proyección lateral adopta una forma semicircular, siendo más elevada en la parte anterior y posterior. En la radiografía en decúbito homolateral se observa como una línea horizontal. En derrames masivos se produce una opacificación completa del hemitórax, que puede producir un desplazamiento contralateral del mediastino⁽²⁾.

En ocasiones el derrame permanece debajo del pulmón (subpulmonar), produciendo manifestaciones atípicas, como una aparente elevación del hemidiafragma, la lateralización de la cúpula del diafragma, la medialización del seno costofrénico lateral, el aumento de la distancia entre el pulmón y la cámara aérea gástrica, o la ausencia de visibilidad de los vasos del lóbulo inferior por detrás de la cúpula del diafragma. Otras localizaciones atípicas son el acúmulo en las cisuras o líquido encapsulado en cualquier localización torácica.

La ecografía y la tomografía axial computarizada (TAC) torácicas son útiles para diferenciar el engrosamiento del derrame pleural, para localizar el derrame encapsulado para guiar la toracocentesis o la biopsia pleural, o evaluar la presencia de tabiques en su interior^(2,3). Ecográficamente se puede observar como una colección hipo o hiperecogénica, con o sin septos en su interior. En la TAC, el líquido pleural libre se acumula en la región posterior del tórax, produciendo una imagen de semiluna, y el derrame encapsulado se observa como una

opacidad localizada en cualquier zona del espacio pleural. La resonancia magnética nuclear presenta menor utilidad que las dos técnicas referidas para la valoración del derrame pleural. En los últimos años, la tomografía de emisión de positrones ha demostrado su utilidad para la estadificación del mesotelioma⁽⁴⁾.

Métodos diagnósticos

Si con la anamnesis y la exploración física no se ha establecido un diagnóstico, y el derrame ocupa más de un cm de la radiografía de tórax en decúbito homolateral, la toracocentesis diagnóstica es la primera técnica a realizar (Fig. 1). En ella se extrae líquido pleural por punción transtorácica, para su análisis bioquímico, citológico o microbiológico, lo que puede ofrecer el diagnóstico u orientar en la etiología del derrame. Si con la información obtenida de la toracocentesis no existe un diagnóstico, se debería valorar la realización de una biopsia pleural, bien tomada transparietalmente, o mediante toracosopia, o excepcionalmente, la toracotomía, si no es posible o no es diagnóstica la toracosopia. La TAC, con o sin protocolo de embolismo pulmonar, la broncofibroscopia, la gammagrafía pulmonar o la realización de otras pruebas diagnósticas específicas pueden ofrecer información clínica valiosa en algunos pacientes, dependiendo del diagnóstico sospechado⁽⁵⁾.

Diferenciación entre trasudados y exudados

El derrame pleural trasudado es el secundario a alteraciones de las presiones responsables de la producción o reabsorción del líquido pleural (presión hidrostática u oncótica), sin patología en la pleura. El derrame exudado es el secundario a patología en la superficie pleural, o en los capilares que intervienen en el recambio de líquido pleural. Para la clasificación bioquímica en estos dos tipos de derrame, se

han propuesto diversos criterios (Tabla 2). En general, se recomienda la utilización de los criterios de Light pero, en casos con una sospecha clínica de trasudado, y criterios de Light que sugieran exudado, se pueden utilizar los otros criterios expuestos. Entre las causas más frecuentes de derrames trasudados se encuentran la insuficiencia cardiaca, o la hepatopatía crónica, mientras que la lista de exudados incluye numerosas patologías, algunas de las cuales se refieren en la tabla 3.

Diagnóstico diferencial por las características del líquido pleural

El análisis del líquido pleural puede ofrecer el diagnóstico, o modificar la probabilidad diagnóstica, permitiendo una mejor selección de otras pruebas diagnósticas. El aspecto del líquido puede orientar en caso de empiema (pus), quilotórax (lechoso) o hemotórax (hemático). El conteo celular es importante en los exudados: un predominio de polimorfonucleares en la fórmula leucocitaria sugiere una etiología aguda del derrame, principalmente infecciosa, por tromboembolismo pulmonar, o por patología abdominal. El predominio de linfocitos sugiere una patología subaguda, como la tuberculosis o los tumores. La eosinofilia pleural (> 10% de eosinófilos) es inespecífica, y sus causas más frecuentes son la presencia de aire o sangre en el espacio pleural⁽⁶⁾.

Entre las determinaciones bioquímicas, destacan por su utilidad en la orientación diagnóstica el pH y la glucosa, que pueden descender por debajo de 7,20 o 60 mg/dl, respectivamente, en derrames por neoplasias, paraneumónico, tuberculoso, por artritis reumatoidea, hemotórax, rotura esofágica, en la paragonimiasis y, más raramente, en el lupus eritematoso diseminado. Además, el pH está descendido en el urinotórax (trasudado), o en la acidosis sistémica, y la glucosa en el derrame por granulomatosis de Churg-Strauss. La elevación

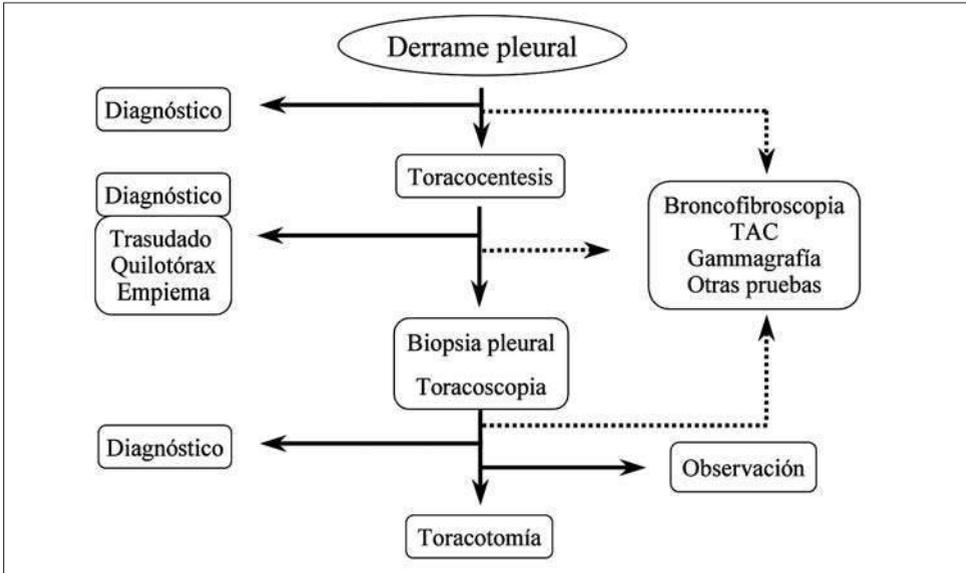


FIGURA 1. Pauta diagnóstica para el estudio del derrame pleural.

TABLA 2. Criterios bioquímicos propuestos para la clasificación del derrame pleural en trasudado o exudado.

Criterios de Light:

- Proteínas líquido pleural/suero > 0,5
- LDH líquido pleural/suero > 0,6
- LDH en líquido pleural > 2/3 límite superior normalidad en suero

Otros criterios:

- Colesterol líquido pleural > 60 mg/dl
- Colesterol líquido pleural/suero > 0,3
- Proteínas líquido pleural > 3 g/dl
- Bilirrubina líquido pleural/suero > 0,6
- Albúmina suero-líquido pleural < 1,2 g/dl
- Proteínas suero-líquido pleural < 3,1 g/dl

Si se cumple alguno de los criterios de Light se considera exudado, mientras que los trasudados no cumplen ninguno de ellos. Los otros criterios son también de exudado

Además es importante el estudio citológico para el diagnóstico de malignidad, incluyendo las técnicas de inmunocitoquímica, o citometría de flujo, según la sospecha diagnóstica, o los cultivos bacterianos, de hongos o micobacterias.

Derrame pleural paraneumónico

El derrame pleural paraneumónico (DPPN) es la causa más común de exudado pleural y se define como la presencia de líquido pleural infectado o pus (en este caso se denomina empiema), en el espacio pleural. Se asocia a la presencia de infección del parénquima pulmonar (neumonía bacteriana, absceso o bronquiectasias), aunque las causas postquirúrgicas, postraumáticas y yatrogénicas son cada vez más frecuentes. Es más frecuente en ancianos y niños y en aquellos pacientes con diabetes mellitus, alcoholismo, artritis reumatoidea, enfermedad pulmonar crónica subyacente y riesgo de broncoaspiración. El pronóstico es peor en aquellos casos asociados a neumonía nosocomial frente a las adquiridas

de la amilasa es inespecífica, y se asocia principalmente con pancreatitis, rotura esofágica o derrame neoplásico⁽⁶⁾.

TABLA 3. Principales etiologías del derrame pleural.

Agentes físicos		Enfermedades inmunológicas
Traumatismos torácicos		Artritis reumatoidea
Quemaduras eléctricas		Lupus eritematoso diseminado
<i>Ex vacuo</i>		Lupus inducido por fármacos
Radioterapia		Enfermedad mixta tejido conjuntivo
Iatrogénicos		Espondilitis anquilopoyética
Drogas		Síndrome de Sjögren
Nitrofurantoína	- Practolol	Linfoadenopatía angioinmunoblástica
Bromocriptina	- Metisergida	Vasculitis de Churg-Strauss
Procarbacin	- Metotrexate	Granulomatosis de Wegener
Dantrolene	- Amiodarona	Fiebre mediterránea familiar
Mitomicina	- Ergotamina	Sarcoidosis
Metronidazol	- Bleomicina	Alveolitis alérgica extrínseca
Descenso en la presión oncótica		Patología infradiafragmática y digestiva
Hepatopatía crónica		Rotura esofágica
Síndrome nefrótico		Escleroterapia de varices esofágicas
Hipoalbuminemia de otras causas		Hernia transdiafragmática incarcerada
Cardiovasculares		Cirugía abdominal
Insuficiencia cardiaca		Peritonitis
Tromboembolismo pulmonar		Patología inflamatoria intestinal
Pericarditis constrictiva		Patología esplénica
Obstrucción de vena cava superior		Absceso subfrénico, hepático o esplénico
Rotura aneurisma aórtico		Obstrucción del tracto biliar
Procedimiento de Fontan		Pancreatitis y pseudoquiste pancreático
Postinfarto-postpericardiotomía		Dialisis peritoneal
Post <i>by-pass</i> de mamaria interna		Glomerulonefritis aguda
Embolismo por colesterol		Uropatía obstructiva
Infecciones		Síndrome de Meigs
Bacterianas: neumonía, infección sistémica		Postparto
Tuberculosis		Síndrome de hiperestimulación ovárica
Parasitosis		Otras
Micosis		Derrame asbestósico benigno
Virus: respiratorios, hepatitis		Uremia
Otros gérmenes		Síndrome de las uñas amarillas
Neoplasias		Linfangioliomiomatosis
Mesotelioma		Histiocitosis X
Carcinoma		Mixedema
Síndromes linfoproliferativos		Atrapamiento pulmonar
Sarcoma		Amiloidosis
Mieloma		Derrame pleural fetal
Otros		Atelectasia
		Quilotórax de otras etiologías
		Hemotórax de otras etiologías

en la comunidad, con recuperación más tardía y mayor estancia hospitalaria⁽⁷⁾.

Patológicamente se identifican 3 fases de duración variable en el desarrollo del

DPPN: 1) *fase exudativa*: la respuesta inicial a un foco parenquimatoso de infección es la exudación de líquido estéril por la pleura visceral, en relación con un aumento de

la permeabilidad capilar ocasionada por la liberación de citocinas, como interleucinas (IL) 6 y 8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); este líquido es acuoso, tiene una baja concentración leucocitaria y un pH y glucosa normales; 2) *fase fibrinopurulenta*: aumenta el número de leucocitos polimorfonucleares en respuesta a la proliferación de microorganismos, bajan el pH y la glucosa y se produce un aumento de la actividad de la láctico-deshidrogenasa (LDH), lo que hace que el líquido pleural se haga más viscoso y que se deposite fibrina en ambas hojas pleurales formando tabiques; 3) *fase de organización*: tras un periodo variable de días a semanas se producen una activación y migración de fibroblastos a la membrana que se está desarrollando y que origina la formación de una corteza pleural rígida⁽⁸⁾. Estas 3 fases suelen ser secuenciales y progresivas, como queda expresado en la clasificación de Light y Lee (Tabla 4), en la que también constan las correspondencias terapéuticas⁽⁷⁾.

La clínica de los DPPN suele ser inespecífica y depende de factores del paciente, de su capacidad inmunológica, del proceso patológico de base y del tratamiento empleado. Así, podemos encontrar fiebre, tos, disnea, dolor pleurítico y leucocitosis, aunque también malestar general, febrícula, anorexia y adelgazamiento. A todos los pacientes con neumonía o cuadro séptico y derrame pleural en la radiografía de tórax, se les debe realizar una toracocentesis para valorar si el líquido pleural está infectado; en caso de dificultad técnica la ecografía y la tomografía computerizada pueden ser de ayuda. La presencia de microorganismos en el líquido pleural, o de pus, confirma el diagnóstico de DPPN o empiema, y en su ausencia el diagnóstico es presuntivo. El líquido pleural es un exudado con predominio de leucocitos polimorfonucleares en el que la LDH, la glucosa y sobre todo el pH, tienen un gran va-

lor diagnóstico y pronóstico; así, valores de pH < 7,20, glucosa < 40 mg/dl y LDH > 1.000 U/l ayudan a identificar DPPN infectado^(7,8).

Los microorganismos más frecuentemente aislados en los DPPN asociados a una neumonía adquirida en la comunidad son los aerobios grampositivos y anaerobios, mientras que los estafilococos y aerobios gramnegativos se encuentran más en los derrames pleurales de las neumonías nosocomiales. Los anaerobios son responsables del 11% al 76% de los casos, dependiendo de las series y la forma de búsqueda. La frecuencia de aislamiento de microorganismos en el líquido pleural es variable, y aumenta en los DPPN complicados y en los empiemas^(5,7,8).

Los antibióticos y el drenaje pleural son la base del tratamiento de los DPPN, siendo más controvertida la indicación y el momento de aplicación de otros tratamientos; en la figura 2 se muestra el algoritmo terapéutico del DPPN. En lo relativo a los antibióticos, se debe empezar un tratamiento empírico temprano, ajustándolo después según el resultado de los cultivos; el tipo de antibiótico variará en función de la adquisición (nosocomial o comunitaria), el proceso patológico subyacente, la actividad del antibiótico en el líquido pleural, y las características microbiológicas geográficas. Cualquier pauta terapéutica debe incluir cobertura para anaerobios. La duración del tratamiento suele ser mayor de 2 semanas^(7,8). Respecto al drenaje, siguen sin existir evidencias que apoyen el uso del drenaje pleural de calibre grueso frente al fino^(5,8). En relación con el uso de fibrinolíticos intrapleurales, se ha publicado un meta-análisis reciente de la Fundación Cochrane⁽⁹⁾ que incluye estudios hasta noviembre de 2006. Concluye que su uso aporta un beneficio significativo, disminuyendo la necesidad de intervención quirúrgica. Sin embargo, recalca que uno de los últimos estudios in-

TABLA 4. Derrame pleural paraneumónico y emiema. Clasificación de Light y correspondencia terapéutica.

Tipo	Clase	Características	Tratamiento
1	No significativo	< 1 cm de grosor en decúbito ipsilateral Toracocentesis no necesaria	Antibiótico
2	Paraneumónico típico	> 1 cm de grosor Glucosa > 40 mg/dl pH > 7,20 Gram y cultivo negativo	Antibiótico + considerar toracocentesis terapéutica
3	Casi complicado	pH 7,00-7,20 o LDH > 1.000 U/l Gram y cultivo negativos	Antibióticos + tubo de drenaje pleural + considerar fibrinolíticos
4	Complicado simple	pH < 7,0 Gram o cultivo positivos No loculado ni pus	Antibióticos + tubo de drenaje pleural + fibrinolíticos
5	Complicado complejo	pH < 7,0 Gram o cultivo positivos Loculaciones múltiples	Antibióticos + tubo de drenaje pleural + fibrinolíticos + considerar TVA
6	Empiema simple	Pus franco Loculado simple o líquido libre	Antibióticos + tubo de drenaje pleural + fibrinolíticos + considerar TVA
7	Empiema complejo	Pus franco Loculaciones múltiples Requiere frecuentemente decorticación	Antibióticos + tubo de drenaje pleural + fibrinolíticos + TVA frente a otros procedimientos quirúrgicos si fallo de TVA

LDH: Láctico-deshidrogenasa; TVA: Toracosopia videoasistida.

corporados en esta revisión, publicado por Maskell et al. en 2005⁽¹⁰⁾, concluye lo contrario, es decir, que el uso de estreptoquinasa intrapleural no reduce la mortalidad, la tasa de cirugía ni la estancia hospitalaria de los pacientes con DPPN. Por tanto, no se puede recomendar el tratamiento de forma generalizada⁽¹⁰⁾. Dentro de los procedimientos quirúrgicos, parece que la toracosopia videoasistida (TVA) es la más utilizada, con un menor tiempo quirúrgico, una menor estancia hospitalaria y una menor tasa de complicaciones frente a la toracotomía con decorticación, la minito-

racotomía o la resección costal con drenaje abierto.

Derrame pleural tuberculoso

La pleuritis tuberculosa es la causa más frecuente de derrame pleural exudado en algunas áreas del mundo. Sin embargo, en países como España, en los que está mejorando el control de la tuberculosis, es cada vez una causa más infrecuente de derrame pleural, principalmente en la población autóctona⁽¹²⁾. Habitualmente es la consecuencia de la primoinfección tuberculosa, aunque en ocasiones es secundario a la re-

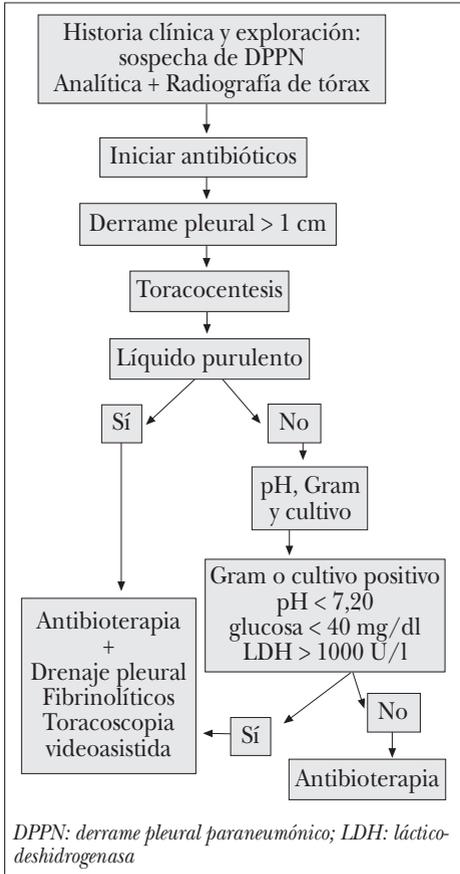


FIGURA 2. Algoritmo terapéutico del derrame pleural paraneumónico.

activación de la tuberculosis. Habitualmente es secundario a la rotura de un pequeño foco caseoso parenquimatoso al espacio pleural, que frecuentemente no es visible en la radiografía de tórax. En el espacio pleural, la llegada de los antígenos tuberculosos provoca una importante reacción inmunológica local, que ocasiona el derrame⁽¹³⁾.

Clínicamente suele manifestarse como una enfermedad aguda o subaguda, con síntomas de menos de un mes de duración. Los síntomas más frecuentes son la fiebre, el dolor torácico o la tos seca. El derrame suele ser unilateral y de tamaño moderado o pequeño. El líquido pleural correspon-

de a un exudado con proteínas elevadas y típicamente presenta escasas células mesoteliales. Aunque suele existir un predominio de linfocitos en la fórmula leucocitaria, en los primeros 10-15 días pueden predominar los polimorfonucleares. La intradermorreacción de Mantoux, en el periodo agudo, es positiva sólo en dos tercios de los pacientes. Sin embargo, suele hacerse positiva durante las 8 semanas siguientes en el resto de los pacientes.

El diagnóstico de seguridad se establece con el cultivo del *M. tuberculosis* en el líquido o en el tejido pleural. Sin embargo, su sensibilidad es habitualmente inferior al 40%. La utilización de un sistema de BACTEC inmediatamente después de la toma de muestras mejora y acelera los resultados.

La biopsia pleural transparietal obtiene granulomas en más de dos tercios de los pacientes, aumentando su sensibilidad hasta más del 90% si se repite la técnica, y si se remite el tejido pleural para cultivo. Otras patologías menos frecuentes en las que se pueden encontrar granulomas pleurales son la pleuritis reumatoide, la infección por hongos, la sarcoidosis o la tularemia.

Sin embargo, en algunos pacientes no es posible la realización de la biopsia pleural, o no hay accesibilidad de personal entrenado, por lo que en los últimos años se han desarrollado otros métodos diagnósticos. Aunque todavía la experiencia es limitada, la determinación de adenosina deaminasa (ADA) o de interferón gamma en líquido pleural, en laboratorios con experiencia presentan una sensibilidad y una especificidad muy elevadas⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. La ADA tiene la ventaja de su menor coste, y el interferón gamma, de su mayor especificidad, evitando falsos positivos en pacientes con artritis reumatoidea o en la mayoría de los linfomas. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tienen resultados discordantes en los estudios realizados⁽¹⁷⁾.

Aun en ausencia de tratamiento específico, el derrame pleural tuberculoso sue-

le evolucionar a la resolución espontánea. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes se desarrolla alguna otra forma de tuberculosis en los años siguientes, que puede producir secuelas en los órganos afectados, y favorecer la diseminación de la enfermedad. Por esta razón, el tratamiento farmacológico de la tuberculosis pleural está siempre indicado. Los fármacos utilizados en el tratamiento son similares a los de la tuberculosis de otras localizaciones. El paciente suele quedar afebril en 2 semanas, pero a veces la fiebre persiste hasta 2 meses, sin que signifique una mala evolución. La evacuación del líquido pleural o el tratamiento con corticoides ha producido una mejoría sintomática más precoz en algunos estudios. La mitad de los pacientes presentan engrosamiento pleural a los 6-12 meses del comienzo del tratamiento, que sólo excepcionalmente tiene significación clínica o repercusión en la función pulmonar. No se ha demostrado la utilidad del tratamiento esteroide para evitar o disminuir el engrosamiento pleural residual. En los últimos años, algunos autores han encontrado que la utilización de fibrinolíticos pleurales en los pacientes con derrame pleural loculado podría disminuir el desarrollo de engrosamiento pleural residual, lo que deberá confirmarse en estudios en otros Centros⁽¹⁸⁾.

Derrame pleural tumoral

Es la segunda causa de derrame pleural exudado en la mayoría de los países, y puede ser la primera de entre los que requieren estudio por neumología⁽¹⁹⁾. Los tumores que más frecuentemente lo producen son el carcinoma broncogénico (35%), el de mama (25%) o los linfomas, aunque cualquier tumor puede ocasionarlo. Los tumores pueden producir derrame pleural por tres mecanismos: por afectación tumoral directa, por acción indirecta del tumor (mediante afectación linfática del mediastino, interrupción del conducto torá-

cico, atelectasia, neumonía obstructiva, síndrome, vena cava superior, o afectación pericárdica) y, en tercer lugar, por otras causas como la hipoalbuminemia, el tromboembolismo pulmonar, o como efectos secundarios del tratamiento con la radiación mediastínica o quimioterapia.

El síntoma más frecuente en estos pacientes es la disnea, que está presente en más del 50% de los casos. También son frecuentes los síntomas relacionados con el tumor primario, como la astenia o la anorexia. El derrame puede presentar cualquier tamaño, aunque es la causa más frecuente de derrame pleural masivo. Habitualmente es un exudado, pero puede ser trasudado en estadios iniciales. Aunque suelen predominar los linfocitos, en el 15% de los casos predominan los polimorfonucleares. Si el líquido pleural presenta un pH inferior a 7,30, una glucosa inferior a 60 mg/dl, una amilasa elevada o un aspecto hemático se incrementa la probabilidad de malignidad.

El diagnóstico se establece con la demostración de células malignas en el líquido o en la biopsia pleural. La citología presenta una sensibilidad del 40-90%, dependiendo de la experiencia del patólogo, y es superior en los adenocarcinomas, cuando existe una gran extensión pleural, o en líquidos con pH o glucosa descendidos. Su repetición, o la realización de biopsia pleural transparietal, mejoran la sensibilidad. Las técnicas de citometría de flujo, o las tinciones de inmunocitoquímica o inmunohistoquímica, son útiles para diferenciar las células mesoteliales de las epiteliales⁽²⁰⁾. La determinación de algunos marcadores tumorales en líquido pleural, como el CEA o el CA 15,3, presenta una elevada especificidad, con sensibilidad alrededor del 40%. La toracoscopia y la toracotomía ofrecen una sensibilidad cercana al 100%, y están indicadas si no se ha obtenido un diagnóstico y el estado clínico del paciente lo permite.

El pronóstico es, en general pobre, siendo la mediana de supervivencia de 3-6 meses. Se relaciona principalmente con el tumor original: mejor en linfoma, carcinoma de mama o mesotelioma. Otros factores que se asocian con mal pronóstico son un pH pleural menor de 7,28, una glucosa pleural menor de 60 mg/dl, una LDH pleural elevada, una amilasa muy elevada en líquido pleural, o un peor estado clínico⁽²¹⁾.

El tratamiento debe dirigirse por una parte hacia el tumor primario, si es quimiosensible. En el año 2000, se publicaron las recomendaciones de la ATS y ERS para el manejo de estos pacientes⁽²²⁾. Una citología o biopsia pleural positivas contraindican el tratamiento quirúrgico en los pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico. El tratamiento sintomático de la disnea incluye la realización de drenaje pleural mediante toracocentesis evacuadora. Si la disnea mejora con la evacuación del líquido, y se estima una supervivencia mayor a varios meses, estaría indicada la colocación de un tubo de tórax y la realización de pleurodesis. No existe unanimidad en el agente pleurodésico recomendado, aunque parece que podría ser el talco. En casos con imposibilidad de re-expansión pulmonar se pueden valorar otras opciones, como la colocación de una derivación pleuro-peritoneal, o de catéteres permanentes tunelizados⁽²³⁾.

Mesotelioma pleural

Es el tumor derivado de las células mesoteliales. Histológicamente se describen tres variedades: epitelial, sarcomatoso o mixto. La incidencia es superior en varones de edad media o avanzada, en relación con la mayor frecuencia del contacto laboral con asbesto. Clínicamente suele presentarse con dolor torácico no pleurítico, y disnea progresiva. Al comienzo, dos tercios de los pacientes tienen derrame pleural, si bien en la evolución predomina el desarrollo de masas neoplásicas que ocupan la cavidad

torácica, incluyendo la afectación de la pleura mediastínica. El diagnóstico presenta dificultades para el patólogo, tanto para su diferenciación con la hipertrofia mesotelial, como con el adenocarcinoma, para lo que se han desarrollado paneles de tinciones de inmunohistoquímica⁽²⁴⁾.

La mediana de supervivencia se sitúa entre 4 y 10 meses, con una supervivencia al año del 35%. Se asocian con una menor supervivencia, una LDH superior a 500 UI/ml, un peor estado clínico, el sexo masculino, una histología no epitelial, una edad superior a 75 años, la trombocitosis, la leucocitosis, la anemia, la pérdida de peso y el dolor torácico.

Los múltiples intentos terapéuticos han conseguido aumentar ligeramente la supervivencia, utilizando una quimioterapia con cisplatino y pemetrexed, por lo que en los últimos años se ha incrementado exponencialmente la investigación en este campo⁽²⁵⁾. Además, algunos grupos defienden la realización de una triple terapia, que incluye una neumonectomía extra-pleural, con quimioterapia y radioterapia en pacientes seleccionados. Aunque podrían aumentar la supervivencia, no existen estudios controlados, y sólo se incluyen pacientes seleccionados, con los mejores factores pronósticos *a priori*. Se recomienda utilizar radioterapia a dosis bajas –21 Gy (3 Gy x 7 días)– para prevenir la infiltración tumoral de los trayectos de las punciones torácicas. El tratamiento con inmunoterapia, la terapia fotodinámica o la terapia génica continúan en investigación. El tratamiento paliativo habitualmente incluye el control del derrame pleural, con pleurodesis, y del dolor.

Quilotórax

Se denomina quilotórax a la presencia de quilo en la cavidad pleural. Se produce como consecuencia de la rotura del conducto torácico, por traumatismos, neoplasias como el linfoma o el carcinoma bron-

cogénico, o por la afectación de otras patologías localmente sobre el conducto torácico (adenopatías, mediastinitis fibrosa, etc.)⁽²⁵⁾.

El aspecto del líquido suele ser lechoso, por el alto contenido en lípidos, pero en el 40% de los casos es serohemático. El diagnóstico se realiza con el estudio de los lípidos en el líquido pleural. En presencia de triglicéridos pleurales mayores de 110 mg/dl, es probable que el líquido sea un quilotórax. La especificidad de este criterio aumenta si la relación de triglicéridos en líquido pleural/suero es mayor de 1, y el cociente de colesterol pleural/suero es menor de 1. Si la concentración de triglicéridos está entre 50 y 110 mg/dl, con contenido normal o disminuido de colesterol, se deben determinar los quilomicrones en líquido pleural, cuya presencia asegura el carácter de quilotórax. Una concentración de triligéridos inferior a 50 mg/dl excluye el diagnóstico de quilotórax.

El tratamiento debe incluir una nutrición adecuada, frecuentemente parenteral, para producir una disminución del flujo de quilo, y para paliar la pérdida de electrolitos y células linfáticas favorecida por el quilotórax. Debe valorarse la indicación de una pleurodesis, o un drenaje crónico mediante un catéter tunelizado⁽²⁶⁾. Además, dependiendo de la causa del quilotórax, puede estar indicado el tratamiento quirúrgico, y/o con radioterapia, o quimioterapia.

Se debe diferenciar el quilotórax del pseudoquilotórax, también con apariencia lechosa por su elevado contenido de colesterol. El pseudoquilotórax es un derrame de larga evolución, cuyas causas más frecuentes son la tuberculosis y la artritis reumatoidea. Una concentración de colesterol pleural superior a 200-250 mg/dl suele corresponder a un pseudoquilotórax. Es posible encontrar cristales de colesterol, y en ocasiones los niveles de triglicéridos pueden ser superiores a 110 mg/dl.

Hemotórax

Se denomina hemotórax a la presencia de una cantidad significativa de sangre en el espacio pleural. Su diagnóstico se establece cuando el hematocrito pleural es igual o mayor que la mitad del hematocrito sanguíneo. La causa más frecuente son los traumatismos, incluyendo las lesiones yatrogénicas, aunque también puede ser la consecuencia de alteraciones de la coagulación, de patología vascular o, más raramente, tumoral.

El tratamiento suele precisar el drenaje pleural, para evacuar los coágulos y monitorizar la hemorragia. En los casos de sangrado abundante está indicada la toracotomía, para controlar la hemorragia.

NEUMOTÓRAX

El neumotórax es la presencia de aire en la cavidad pleural. Habitualmente se clasifica en espontáneo, cuando no interviene ningún agente externo, que a su vez incluye el primario y el secundario, y adquirido. El neumotórax hipertensivo se produce por la existencia de un mecanismo valvular, que permite que el aire entre y no pueda salir de la cavidad torácica.

El neumotórax espontáneo primario afecta típicamente a pacientes jóvenes, principalmente varones altos y de constitución asténica, y se cree que es el resultado de la ruptura de bullas apicales. La mayoría de los pacientes son fumadores, y son frecuentes las recidivas homolateral o contralateralmente. El neumotórax espontáneo secundario se asocia con enfermedades pulmonares previas, principalmente la obstrucción crónica al flujo aéreo, pero también al asma, tuberculosis, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, histiocitosis X, etc.

Se denomina neumotórax adquirido cuando la entrada de aire está provocada bien por un traumatismo torácico, con o sin herida penetrante, o bien de forma yatrogénica, como consecuencia de algún procedimiento diagnóstico o terapéutico.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la disnea o el dolor torácico. Algunos pacientes, sin embargo, pueden estar asintomáticos. En la exploración física se puede encontrar un aumento en la resonancia en la percusión, y la disminución o abolición del murmullo vesicular y de la transmisión de las vibraciones vocales en la auscultación pulmonar, que puede ser normal en los neumotórax pequeños. En el neumotórax hipertensivo puede haber cianosis, hipotensión y taquicardia.

El diagnóstico, sospechado por la historia clínica, se puede confirmar mediante la visualización de la línea de la pleura visceral en la radiografía de tórax. En los casos dudosos puede ser útil la realización de una radiografía torácica en espiración, o de una TAC torácica, que ayuda en su diferenciación con bullas pulmonares. En los casos de neumotórax hipertensivo, puede haber desplazamiento mediastínico contralateral.

Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivos conseguir la re-expansión pulmonar y prevenir las recidivas. La elección del tratamiento depende de la cuantía del neumotórax, de su etiología, de la repercusión clínica, de la probabilidad de recidiva y de la profesión del paciente. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha elaborado recientemente unas normas sobre el tratamiento del neumotórax espontáneo primario o secundario, que se resumen⁽²⁷⁾.

En los neumotórax parciales, sin disnea, se puede aplicar una pauta de observación; el ingreso hospitalario sólo es necesario si no existe una fácil comunicación con el hospital. No está demostrado que el reposo facilite la recuperación, y actualmente se recomienda la movilización y la fisioterapia respiratoria. Tras una observación durante 3-6 horas en el servicio de urgencias, con

la realización de una radiografía de tórax antes del alta, para comprobar la ausencia de crecimiento, con revisiones posteriores y radiografía de tórax cada 2-14 días, hasta comprobar la resolución del neumotórax. En caso de que el neumotórax sea completo, o que el paciente refiera disnea, se puede realizar la aspiración simple del contenido aéreo, o instaurar un drenaje torácico de pequeño tamaño, más sencillos de colocar, y con menos molestias para el paciente. Si el pulmón expande completamente y no se objetiva fuga mantenida, el paciente puede ser dado de alta tras retirar el drenaje. Si el pulmón se ha expandido, pero existe fuga persistente, debe conectarse el drenaje a un sistema unidireccional, tipo sello de agua o valvular. Este último permite evitar el ingreso en pacientes colaboradores, y con fácil acceso al centro hospitalario. No hay evidencia de que el uso precoz de la aspiración acelere la resolución del neumotórax. En la mayoría de los pacientes, el drenaje se puede retirar a las 48 horas. Aunque no hay estudios que demuestren su eficacia, se suele conectar el sistema de drenaje a aspiración si existe fuga aérea mantenida, o no se consigue la expansión pulmonar. No está determinada la presión de aspiración más adecuada. No existe un consenso sobre la necesidad de pinzar el tubo durante 6-12 horas para detectar radiológicamente la ausencia de re-accumulación de aire, previamente a la retirada del drenaje, pero no parece una práctica obligada.

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico son la fuga aérea persistente de más de 5-10 días, la existencia de un segundo episodio de neumotórax homolateral, o primero contralateral, o bilateral simultáneo, el primer episodio de neumotórax hipertensivo, hemoneumotórax significativo, o que el paciente realice actividades o profesiones de riesgo, como los pilotos, buceadores, etc. Entre las técnicas quirúrgicas utilizadas, las más recomendadas con la vide-

otoroscopia, con bullectomía y abrasión pleural^(27,28). La pleurodesis química, especialmente con talco, parece algo menos eficaz que el tratamiento quirúrgico, y existen dudas sobre los posibles efectos colaterales de la instilación de este material en pacientes jóvenes.

En el neumotórax espontáneo secundario, a diferencia del primario, y siguiendo las indicaciones del Grupo de Trabajo de la SEPAR⁽²⁷⁾, la hospitalización está indicada en todos los pacientes. La aspiración simple es poco eficaz, y no se recomienda. Los pacientes inestables o con un neumotórax completo requieren un drenaje torácico con un calibre de al menos 16 F. Inicialmente suele ser suficiente con el sello de agua, pero se requiere aspiración pleural si no se consigue la expansión pulmonar completa. En caso de que la fuga persista más de 4-7 días, debe valorarse un tratamiento quirúrgico, en función de las características del paciente. El procedimiento quirúrgico más recomendado es la plerodesis abrasiva o la pleurectomía apical, con bullectomía, realizadas mediante cirugía videoasistida, o mediante una toracotomía axilar. La pleurodesis con talco (a través del tubo de drenaje, o mediante toracoscopia), sólo queda reservada, según el citado grupo, a los pacientes con contraindicación quirúrgica, o con mal pronóstico vital.

El tratamiento del neumotórax por barotrauma en pacientes con ventilación mecánica debe incluir el drenaje mediante tubo endotorácico, si no es posible la suspensión de la ventilación mecánica.

Complicaciones

Las complicaciones del neumotórax son poco frecuentes. Destacan el neumotórax a tensión, el neumotórax abierto, el hemonemotórax, el pionemotórax, el neumotórax bilateral simultáneo, el edema pulmonar post-reexpansión y el neumotórax crónico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Müller KM. Principles of anatomy and pathology of the pleura. *Eur Respir Mon* 2002; 22: 1-27.
2. Evans AL, Gleeson FG. Radiology in pleural diseases: State of the art. *Radiology* 2004; 9: 300-12.
3. Mayo PH, Doelken P. Pleural ultrasonography. *Clin Chest Med* 2006; 27: 215-27.
4. Yamamuro M, Gerbaudo VH, Gill RR, Jacobson FL, Sugarbaker DJ, Hatabu H. Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol* 2007; 64: 356-66.
5. Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, et al. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 348-71.
6. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. En: Light RW, ed. *Pleural diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007, p. 73-108.
7. Maskell NA, Davies RJ. Effusions from parapneumonic infection and empyema. En: Light RW, Lee YCG, editors. *Textbook of Pleural Diseases*. Londres: Arnold 2003, p. 310-28.
8. Davies CW, Gleeson FV, Davies RJ. Pleural Diseases Group. Standards of Care Committee, British Thoracic Society. *BTS Guidelines for the management of pleural infection*. *Thorax* 2003; 58 (Supl): 18-28.
9. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database System Rev*. 2008 Apr 16;(2): CD002312
10. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. *N Engl J Med*. 2005;352:865-74.
11. Aguilar Pérez M, Benavides Mañas PD, Alonso Moralejo R, Salgado Aranda S, Ochoa Ruiz A, Villena Garrido V. Características de los pacientes diagnosticados de tuberculosis pleural en nuestro servicio en los últimos 15 años. *Arch Bronconeumol* 2008; 44 (Espec Congr): 167.
12. Frank W. Tuberculous pleural effusion. *Eur Respir Mon* 2002; 22: 219-33.
13. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocotta CB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 777-86.

14. Jiang J, Shi H-Z, Liang Q-L, Qin S-M, Qin X-J. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy. *Chest* 2007; 131: 1133-41.
15. Villena V, López Encuentra A, Pozo F, Echave-Sustaeta J, Ortuño de Solo B, Estenoz Alfaro J, Martín Escribano P. Interferon gamma levels in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. *Am J Med* 2003; 115: 365-70.
16. Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford JM. Nucleid acid amplification test in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 1-14.
17. Cases Viedma E, Lorenzo Dus MJ, González Molina A, Sanchis Aldás JL. A study of loculated tuberculous pleural effusions treated with intrapleural urokinase. *Respir Med* 2006; 100: 2037-42.
18. Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez Martínez C, Martín Escribano P. Estudio prospectivo de 1.000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 21-6.
19. Lyons-Boudreaux V, Mody DR, Zhai J, Coffey D. Cytologic malignancy versus benignancy. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 23-8.
20. Burrows C, Mathews C, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 2000; 117: 73-8.
21. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, Rodríguez Panadero F, Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987-2001.
22. Stather DR, Tremblay A. Use of tunneled pleural catheters for outpatient treatment of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 328-33.
23. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 397-401.
24. Ellis P, Davies AM, Evans WK, Haynes AE, Lloyd NS. The use of chemotherapy in patients with advanced pleural mesothelioma: A systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 591-601.
25. Doerr CH, Allen MS, Nicholls III FC, Ryu JH. Etiology of chylothorax in 203 patients. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 867-70.
26. Jiménez CA, Mhatre AD, Martínez CH, Eapen GA, Onn A, Morice RC. Use of an indwelling pleural catheter for the management of recurrent chylothorax in patients with cancer. *Chest* 2007; 132: 1584-90.
27. Rivas de Andrés JJ, Jiménez López MF, Molins López-Rodó L, Pérez Trullén A, Torres Lanzas J. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 437-48.
28. Sedrakyan A, Vand der Meulen J, Lewsey J, Treasure T. Video assisted thoracic surgery for treatment of pneumothorax and lung resections: systematic review of randomized clinical trials. *B Med J* 2004; 329: 1008.

Capítulo 19

Enfermedad tromboembólica venosa

F. González Garrido, D. Jiménez de Castro,
M. Izquierdo Patron, A. Nieto Barbero

Servicio de Neumología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Servicio de Neumología. Fundación Hospital de Alcorcón.

*Madrid. Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.
Madrid*

INTRODUCCIÓN

El hecho de que esta enfermedad curse en un alto porcentaje de casos de forma silente y en otros se manifieste de forma concomitante con otras enfermedades respiratorias, como pueden ser neumonías, agudizaciones de EPOC o asma, añadido a las dificultades para su diagnóstico hacen que no se conozca la incidencia real por poblaciones de esta patología. Sí existen estimaciones de ésta basadas en los diagnósticos realizados y en algunas series necrópsicas en distintos centros y su relación con el número de diagnósticos clínicos. Así según diversos estudios se estima que el diagnóstico clínico de TEP se realizará entre 25 y 100 nuevos casos por año y por 100.000 habitantes. Algunos trabajos han detectado una incidencia anual de 1 episodio por cada 1.000 habitantes por año. En un estudio⁽²⁾ de un hospital donde se realizaban necropsias a más del 77% de los *exitus* producidos, se halló embolismo pulmonar en aproximadamente una tercera parte de las necropsias realizadas. y en otro reciente estudio se halló que el embolismo pulmonar no fue clínicamente sospechado en el 70% de los pacientes en los que fue posterior-

mente hallado como la mayor causa de muerte. La enfermedad tromboembólica ocurre en una significativa proporción de pacientes médicos hospitalizados. Su incidencia en pacientes con enfermedad aguda va del 12% al 40%, siendo similar a la de los pacientes quirúrgicos. Estos datos nos pueden hacer ver la verdadera dimensión de esta enfermedad, que es considerada como la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente tras la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular. Por otro lado y para hacer referencia a las anteriormente comentadas dificultades para su diagnóstico en otro reciente estudio americano se encontró que casi la mitad de los casos en los que se realizó un diagnóstico clínico de TEP no se encontraron evidencias de imagen que soportaran el mismo.

CONCEPTO

Bajo el nombre de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se agrupa a la trombosis venosa profunda (TVP), y su complicación más importante el tromboembolismo pulmonar (TEP) que consiste en la oclusión de una o más ramas de las

arterias pulmonares por émbolos trombóticos formados en diferentes partes del sistema venoso profundo, produciendo un déficit de riego del parénquima pulmonar dependiente de dicha rama arterial. Por tanto, el tromboembolismo pulmonar no es sino una complicación de la trombosis venosa profunda, por esto podemos hablar de enfermedad tromboembólica (ETE) o tromboembolismo venoso (TEV) para hacer referencia a cualquiera de las manifestaciones de una misma entidad patológica. Aproximadamente en el 80% de los pacientes que presentan embolismo pulmonar, se tiene evidencia de trombosis venosa profunda en sus miembros inferiores. Por otra parte, el embolismo pulmonar ocurre por encima del 50% de los pacientes con trombosis venosa profunda⁽¹⁾.

Así pues, entendemos por ETE o TEV al conjunto de acontecimientos patológicos que incluye la formación de trombos en el interior del sistema venoso profundo, su propagación escapando al control regulador de los mecanismos fibrinolíticos locales y la posible fragmentación de dichos trombos con la consiguiente migración por la corriente sanguínea hasta su enclavamiento en el lecho arterial pulmonar.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Conceptualmente trombosis significa coagulación intravascular patológica que reduce la luz vascular o la obtura, pudiendo provocar isquemia o infarto de órganos. Una vez que se ha formado el trombo a menos que la resolución fibrinolítica sea rápida y completa, comienza a las pocas horas la organización del mismo, transformándose lo que era trombo en tejido de granulación. Este fenómeno contribuye a anclar el trombo a la pared venosa. Este tejido de granulación acaba finalmente en recanalización y endotelización del material fibroso residual, con la aparición de circulación colateral, si persiste obstrucción

importante. Todo este proceso se completa en condiciones normales en 7-10 días pero, en cualquier momento del mismo, una porción o la totalidad del material trombótico puede desprenderse y actuar como embolo.

La clásica tríada de Virchow –Éxtasis venoso, alteración de la íntima vascular y la hipercoagulabilidad– sigue siendo válida para explicar la formación de trombos en el sistema venoso profundo.

Ya sea como consecuencia de un desequilibrio entre los factores pro y anticoagulantes, un éxtasis sanguíneo venoso, o una alteración en la pared vascular, se puede producir la formación de trombos en el interior de las venas; este fenómeno adquiere especial importancia cuando ocurre en el sistema venoso profundo, produciéndose la trombosis venosa profunda. La importancia de este hecho, además de los problemas locales en el lugar de producción, radica en el hecho de que estos trombos, antes de organizarse y epitelizarse, pueden desprenderse total o parcialmente de su lugar de formación y, siguiendo el sistema venoso profundo, llegar a cavidades cardíacas derechas y desde ahí dirigirse al árbol arterial pulmonar, donde pueden enclavarse y producir una ausencia total o déficit parcial de flujo sanguíneo en estos vasos, siendo este proceso lo que denominamos como tromboembolismo pulmonar.

Los lugares más frecuentes donde se producen los trombos (> 80%) son la vena poplítea, la femoral común de los miembros inferiores y la ilíaca. Aproximadamente un 3% dependen del territorio de la cava superior y un 4% del corazón derecho.

FACTORES DE RIESGO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Ciertos factores existentes en el pacientes favorecen o facilitan el que uno o más de los puntos de esta tríada se produzcan, es lo que se conoce como factores de riesgo o factores predisponentes. Se

puede decir que la evidencia sobre la influencia de los factores de riesgo en el desarrollo de la ETV esta basada en un conjunto de estudios que no siempre permiten establecer rigurosamente una relación causa/efecto, pero que constituyen hasta el momento la única fuente de información que nos permite establecer unos grupos de pacientes con riesgo de sufrir ETV.

En todos los estudios sobre tromboembolismo venoso se encuentran uno o más de estos factores en el 80-90% de los pacientes.

Cada vez cobran más importancia según avanzan los descubrimientos sobre las alteraciones en la coagulación en su inclusión como factores de gran importancia y que frecuentemente se solapan con otros más frecuentes como la inmovilización, la historia de de ETE previa, la cirugía reciente y las fracturas, particularmente de los miembros inferiores. En la tabla 1 se expresan los porcentajes de los principales factores de riesgo reconocidos para tromboembolismo venoso.

FISIOPATOLOGÍA DEL EMBOLISMO PULMONAR

La circulación pulmonar se encuentra cerrada entre los dos ventrículos. Las propiedades y el diseño de esta circulación la caracterizan como un sistema de elevada distensibilidad, baja resistencia y existencia de vasos de reserva, potencialmente utilizables en las porciones superiores de los pulmones, cuando las necesidades aumentan, como durante el ejercicio. El control de la circulación pulmonar descansa fundamentalmente en los gases que se intercambian O_2 y CO_2 .

La presión arterial pulmonar media suele ser de de 10-12 mmHg, es decir, un décimo de la sistémica, con presiones diastólicas de 5-10 mmHg y sistólicas de 15-25 mmHg.

La resistencia vascular pulmonar es aproximadamente ocho veces inferior a la

TABLA 1. Factores de riesgo para tromboembolismo venoso.

Edad mayor de 40 años	88%
Obesidad	17-37%
ETV previos	22-27%
Neoplasia maligna	6-22%
Inmovilización > 3 días	12-40%
Cirugía mayor	11%
insuficiencia cardiaca	8%
Varices	5-19%
Fractura de femur o cadera	4%
Anovulatorios	2-5%
Ictus	2%
Politraumatismo	1%
Parto	1%
Infarto de miocardio	1%
Sin Factores de riesgo	4-12%
uno o mas factores	90%
Dos o mas factores	75%

sistémica, lo cual viene determinado por la enorme área transversal de este circuito.

A pesar de estas características descritas, cuando se produce un embolismo pulmonar se pueden producir una serie de alteraciones en los mecanismos habituales de adaptación de la circulación pulmonar que variaran en función de la severidad del área vascular afectada y que se exponen a continuación.

Aumento de las resistencias vasculares pulmonares

La oclusión de una parte importante del árbol vascular pulmonar lleva a una reducción del lecho vascular de los pulmones que viene producido tanto por dicha obstrucción como por la vasoconstricción resultante de la liberación en el área obstruida de sustancias presoras. De todo ello resulta, frecuentemente, en la producción de hipertensión pulmonar aguda y fallo cardiaco derecho con disminución del gasto cardiaco. Pero, incluso si hay múltiples embolias pulmonares, la hipertensión no es sostenida hasta que al menos un 50% del árbol vascular pulmonar es ocluido.

Pese a esto, una transitoria hipertensión pulmonar puede resultar de un fenómeno de vasoconstricción, particularmente cuando pequeños vasos son ocluidos, esto podría depender de un mecanismo reflejo o humoral. Esto explicaría porqué la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular se incrementan proporcionalmente al incremento de flujo cuando una arteria pulmonar es obstruida agudamente mediante la inflación del balón de un catéter y sin embargo se ha descrito una presión arterial pulmonar normal cuando el flujo sanguíneo es dos veces el normal en casos como la comunicación intracardíaca o tras una neumonectomía. Se ha estipulado que la liberación de aminas vasoactivas, como la serotina y el tromboxano A₂, pueden contribuir al desarrollo de hipertensión pulmonar tras un embolismo pulmonar.

Incremento del espacio muerto alveolar

Esto ocurre porque unidades pulmonares continúan siendo ventiladas a pesar de una disminución o ausencia de la perfusión en dichas zonas. Esto llevaría a impedir una eficiente eliminación del CO₂, aunque raramente ocurre esto, probablemente por una hiperventilación refleja asociada. Sin embargo este hecho puede tener importancia en pacientes con patología crónica pulmonar. Su importancia puede verse disminuida por la bronco constricción, que también suele producirse.

Alteración de la relación ventilación/perfusión

El descenso de la presión parcial de O₂ en la sangre y un incremento en el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno son hallazgos comunes en el embolismo pulmonar. Sin embargo un embolismo pulmonar puede estar presente con PaO₂ o gradiente A-a normales. Un estudio ha descrito hasta un 26% de pacientes con embolismo pulmonar demostrado por arte-

riografía que presentaban una PaO₂ normal. La PaO₂ con frecuencia se mantiene dentro de límites normales debido a que la hiperventilación disminuye la PACO₂ con un acompañante incremento de la PAO₂.

El deterioro de la difusión en áreas con flujo sanguíneo elevado y por lo tanto tiempo de tránsito reducido, la apertura de anastomosis arteriovenosas pulmonares latentes como consecuencia de la hipertensión arterial pulmonar y el flujo sanguíneo a través de regiones infartadas se han propuesto como determinantes de la hipoxemia. Los trabajos en animales indican que toda la hipoxemia podría ser atribuida por la reducida relación ventilación/perfusión en las regiones no embolizadas como consecuencia de un mayor flujo sanguíneo.

Aumento de resistencia de la vía aérea

La oclusión de las arterias pulmonares terminales se asocia a constricción de los bronquiolos por la liberación de sustancias presoras y la propia hipocapnia. La resistencia al flujo aéreo es un importante determinante del trabajo respiratorio. Algunos estudios clínicos y experimentales sugieren que la resistencia de la vía aérea puede incrementarse tras un embolismo pulmonar. Se han descrito sibilancias en pacientes que han sufrido un embolismo y no tienen otra patología pulmonar que las justifique, además modelos experimentales han demostrado la constricción de la vía aérea adyacente al segmento pulmonar embolicado.

Disminución de la *compliance* pulmonar

Probablemente las relaciones presión/volumen de los pulmones que sufren un embolismo están alteradas. En modelos experimentales se ha comprobado una disminución de el surfactante distal a la oclusión de una arteria pulmonar, el resultado de esto es la producción de edema y ate-

lectasias. Por otra parte, se ha demostrado clínicamente el desarrollo de edema pulmonar secundario a la lisis de un embolo pulmonar. Por tanto varias líneas de evidencia sugieren que el embolismo pulmonar puede disminuir la *compliance* del pulmón afectado.

Hiperventilación

Es un fenómeno que habitualmente acompañan a la embolia pulmonar. El incremento de la ventilación minuto comúnmente lleva a hipocapnia y alcalosis respiratoria. La corrección de la hipoxemia con suplemento de oxígeno rara vez lleva a una reversión de dicha alcalosis, lo que sugiere que los propioceptores contribuyen de forma importante a la hiperventilación.

Infarto pulmonar

Es una secuela relativamente poco común del tromboembolismo pulmonar, así, algunas revisiones necróticas han sugerido que la incidencia es de alrededor del 10-15% de todos los casos de embolismo pulmonar.

En contra de lo que se podría en principio suponer, este hecho no se produce cuando la afectada es una arteria de gran tamaño –segmentaria o mayor– sino cuando se afectan vasos de menor calibre. Algunos autores han sugerido que el infarto se produce cuando se obstruyen pequeñas arterias y persiste hemorragia en las zonas aéreas, en este contexto las uniones anastomóticas que existen entre las arteriolas bronquiales distales y las arteriolas pulmonares hacen que la sangre arterial bronquial entre en los capilares pulmonares y se extravase al interior de los alvéolos. Si el aclaramiento alveolar está alterado por algún motivo, como el fracaso ventricular izquierdo, entonces se produce el infarto pulmonar. La cavitación dentro de un infarto pulmonar usualmente indica la sobreinfección bacteriana del mismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones clínicas de la trombosis venosa profunda

La clínica de la trombosis venosa profunda (TVP) es poco sensible y poco específica y puede confundirse con multitud de patologías de las extremidades inferiores pues todos sus síntomas o signos clínicos pueden ser secundarios a enfermedades no trombóticas (Tabla 1). De hecho, más de la mitad de los pacientes con síntomas clásicos de una TVP no la tiene. Los síntomas más frecuentes son la hinchazón, el edema, el dolor, la impotencia funcional y la fiebre. En los pacientes con sospecha clínica de una TVP el examen físico incluye la inspección cuidadosa de las piernas, la medida de la circunferencia y la búsqueda del signo de Homans (dolor en la pantorrilla o en la región poplíteo al dorsiflexionar el tobillo). Éste último tiene una sensibilidad del 88% pero una especificidad del 30%. Si bien ninguno de los síntomas o signos de la TVP es diagnóstico de manera aislada, se ha establecido un modelo predictivo que ha sido validado por varios estudios (Tabla 2)^(3,4) y que tiene en cuenta los síntomas, los signos y los factores de riesgo y permite categorizar a los pacientes en alta o baja probabilidad de TVP. De los pacientes con una TVP confirmada, el 80% es proximal a las venas de la rodilla y el 20% ocurre en la pantorrilla. El significado clínico de ambas es distinto, pues la TVP proximal presentan un riesgo aumentado para el tromboembolismo pulmonar. Sin embargo la TVP que afecta sólo a las venas de la pantorrilla no se asocia a un aumento en el riesgo de un TEP pero sí al desarrollo de un síndrome posttrombótico.

Manifestaciones clínicas del tromboembolismo pulmonar

Según los estudios realizados sobre series de autopsias, en la mayoría de las muer-

TABLA 2. Score de predicción clínica de Wells para trombosis venosa profunda.

Característica clínica	Puntos
Cáncer activo (tratamiento dentro de los 6 meses, o en tratamiento paliativo)	1
Parálisis, parestia, o inmovilización de miembros inferiores	1
Postración en cama por más de 3 días por una cirugía (dentro de las 4 semanas)	1
Sensibilidad localizada a lo largo de la distribución de las venas profundas	1
Hinchazón completa del miembro	1
Hinchazón unilateral de la pantorrilla mayor de 3 cm (debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema unilateral <i>pitting</i>	1
Venas superficiales colaterales	1
Diagnóstico alternativo tan o más probable que TVP	-2
Puntuación total	
<i>TVP = trombosis venosa profunda. En un paciente con ambas piernas sintomáticas se considera la más sintomática. Interpretación de la puntuación de riesgo (probabilidad de TVP): ≥ 3 puntos: riesgo alto (49-81%); 1 a 2 puntos: riesgo moderado (13-30%); 0 puntos: riesgo bajo (0-13%)</i>	

tes por TEP, éste no se sospechaba antes del fallecimiento⁽⁵⁾. Esto ocurre porque el TEP es de muy difícil diagnóstico ya que sus manifestaciones clínicas y signos exploratorios son inespecíficos y comunes a otras enfermedades, por lo que está infradiagnosticado. Los síntomas y signos del TEP (Tabla 3) tienen una baja sensibilidad y especificidad⁽⁶⁾ y su valor predictivo positivo es del 53% cualquiera que sea la combinación de ellos que se elija. El diagnóstico, por tanto, se basa en la realización de pruebas o su combinación. Se describen tres grandes síndromes clínicos⁽⁷⁾ que pueden solaparse en un mismo enfermo, el cor pulmonale agudo, el infarto pulmonar y la disnea inexplicada. El síndrome del *cor pulmonale* agudo ocurre cuando la obstrucción de la arteria pulmonar es del 60 al 70% y se caracteriza por la disnea súbita, la cianosis y la hipotensión; la presencia de taquicardia y galope son también más probables. El síndrome del infarto pulmonar es la forma más frecuente de presentación y se produce por la obstrucción y la hemorragia de un vaso periférico. Se caracteriza por el dolor pleurítico, la hemoptisis y la disnea. Por último, el síndrome de disnea inexplicada sucede ante los trombos pulmonares centrales aislados y se ca-

TABLA 3. Síntomas y signos clínicos en pacientes con sospecha de tromboembolia pulmonar según el diagnóstico final.

Síntomas	TEP confirmado (n=219)	TEP excluido (n= 546)
Disnea	80%	59%
Dolor torácico pleurítico	52%	43%
Tos	20%	25%
Dolor torácico subesternal	12%	8%
Hemoptisis	11%	7%
Síncope	19%	11%
Signos		
Taquipnea (≥ 20/min)	70%	59%
Taquicardia (> 100/min)	26%	23%
Signos de TVP	15%	10%
Fiebre (> 38,5° C)	7%	17%
Cianosis	11%	9%
<i>TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda</i>		

caracteriza por disnea, taquicardia y fiebre inferior a 38° C.

No se ha podido demostrar que graduar la probabilidad clínica mediante escalas de

predicción sea más seguro que la graduación empírica realizada por médicos con experiencia⁽⁸⁾, pero sí se admite por consenso su utilidad para áreas de atención multidisciplinar, como los servicios de urgencia⁽⁹⁾. Varios grupos han desarrollado el grado de probabilidad clínica pretest que han sido analizados en cuanto a sus características, su seguridad, validación y reproducibilidad en un reciente metaanálisis. Los modelos más validados prospectivamente has sido la escala de Wells⁽¹¹⁾ y la de Ginebra⁽¹²⁾ (Tabla 4).

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Diagnóstico de la trombosis venosa profunda

Dímero D

El dímero D (DD) es un producto de la degradación del coágulo de fibrina polimerizada. Se determina en sangre mediante técnicas inmunológicas cualitativas (la aglutinación de hematíes [SimpliRED], aglutinación del látex, la inmunocomatografía o el inmunofiltrado) o mediante las técnicas cuantitativas (técnicas ELISA o turbidimétricas) que son las que tienen una mayor sensibilidad. Los valores del DD se encuentran aumentados en pacientes con TVP o TEP reciente, pero también en otras situaciones, como la cirugía mayor, los traumatismos, el cáncer, etc.

El valor clínico del DD se debe a su alta sensibilidad. Son útiles sobre todo en pacientes ambulatorios utilizados en combinación con la probabilidad clínica. En el subgrupo de probabilidad clínica baja tiene un valor predictivo negativo muy grande (> 90%) para descartar ETV, pero en ningún caso es útil para confirmar el diagnóstico. Tampoco es útil en los pacientes hospitalizados o con comorbilidad relevante, situaciones en que difícilmente el DD será negativo y rara vez la probabilidad clínica será baja. La sensibilidad también

TABLA 4. Escalas de probabilidad clínica en el TEP.

Escalas	Puntos
Escala de Wells et al.⁽¹¹⁾	
Síntomas clínicos de TVP	3
Primera posibilidad diagnóstica de TEP	3
Frecuencia cardiaca > 100 latidos/minuto	1,5
Inmovilización o cirugía dentro de las últimas 4 semanas	1,5
TVP o TEP previo	1,5
Hemoptisis	1
Cáncer tratado en los 6 meses previos o con tratamiento paliativo	1
Probabilidad clínica	
> 6 puntos: riesgo elevado (78,4%)	
2 a 6 puntos: riesgo moderado (27,8%)	
< 2 puntos: riesgo bajo (3,4%)	
Escala de Ginebra⁽¹²⁾	
Cirugía reciente	3
TEP o TVP previas	2
PaO ₂ (mm Hg)	
< 48,7	4
48,7-59,9	3
60-71,2	2
71,2-82,4	1
PaCO ₂ (mm Hg)	
< 36	2
36-38,9	1
Frecuencia cardiaca > 100 latidos/min	1
Atelectasias	1
Elevación del hemidiafragma	1
Probabilidad clínica	
0-4 puntos: baja	
5-8 puntos: intermedia	
≥ 9 puntos: alta	
<i>TEP = tromboembolismo pulmonar; TVP = trombosis venosa profunda</i>	

disminuye en el caso de trombos pequeños o con el tratamiento anticoagulante⁽⁹⁾.

Ecografía-doppler

La ultrasonografía con compresión venosa constituye en la actualidad la prueba

de imagen de elección para el diagnóstico de la TVP. La falta de compresibilidad de un determinado segmento venoso es el criterio diagnóstico. La adición de Doppler-color permite una identificación más precisa del segmento venoso trombosado. La detección de una trombosis en las venas proximales con ecografía muestra una sensibilidad del 97%, mientras que para las venas de la pantorrilla disminuye al 73%; ahora bien, en los pacientes sintomáticos sólo un 20-30% del trombo se extenderá al territorio proximal. Esto, junto a que sólo un 1-2% de los pacientes con ecografía negativa, presentan una trombosis después de un estudio de ecografías seriadas, esta práctica está controvertida⁽¹²⁾.

Flebografía con contraste

La flebografía aún se considera la prueba más fidedigna y por ello es el estándar oro del diagnóstico de la TVP⁽¹³⁾. La flebografía permite una imagen completa de las venas de la pelvis, del muslo y de la pantorrilla. Sin embargo es una técnica invasiva, necesita el contraste yodado, las radiaciones y es dependiente del técnico. Además, puede producir una flebitis y trombosis por la irritación del medio de contraste hasta en un 2-4% de los casos. Por todas estas desventajas cada vez se utiliza con menos frecuencia. La flebografía está indicada cuando no se ha llegado a un diagnóstico concluyente con otras pruebas de imagen del TEP y la posible TVP causante. También lo está antes de la implantación de un filtro de vena cava inferior⁽⁹⁾.

Flebografía por tomografía computarizada (TC)

Esta técnica aprovecha el mismo contraste introducido cuando se realiza un angio-TC torácico y así analiza el sistema venoso de los miembros inferiores, el ilíaco y el de la vena cava inferior. Las imágenes se obtienen tres minutos después de la administración del contraste del angio-TC torá-

cico y en algunas instituciones ambas técnicas se realizan de rutina. Sin embargo esta prueba supone una radiación no despreciable en la pelvis, lo cual es importante sobre todo sobre las gónadas de paciente jóvenes, por lo que se evita su uso en pacientes menores de 40 años. En cuanto a su sensibilidad y especificidad son superiores al 95% en el territorio femoropoplíteo, según las series publicadas⁽¹⁴⁾.

Diagnóstico del tromboembolismo pulmonar agudo

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es la primera técnica de imagen que se debe realizar en la evaluación del TEP. Los hallazgos más frecuentes son las atelectasias laminares, las pequeñas opacidades y el derrame pleural. La joroba de Hampton es una sombra periférica de base pleural que corresponde a un aumento de densidad parenquimatosa secundario a un infarto pulmonar. Ésta imagen también puede verse en las neumonías o en los émbolos sépticos pulmonares. El signo de Westermarck consiste en una reducción del tamaño de las arterias pulmonares ocluidas. Este signo es más fácil de reconocer si se compara con radiografías previas del paciente. Tampoco es un signo específico y puede aparecer en el enfisema o como consecuencia de infecciones antiguas. Por un lado, todos los signos radiográficos del TEP son inespecíficos y, por otro, es frecuente que la radiografía de tórax sea normal, por lo que es necesaria la realización de otras técnicas de imagen. La utilidad de la radiografía de tórax es excluir otras enfermedades, como la neumonía o el neumotórax, que pueden simular clínicamente un TEP, y como complemento a los hallazgos de la gammagrafía de ventilación perfusión (V/Q).

La gammagrafía de ventilación perfusión

El TEP se reconoce como uno o varios defectos de perfusión en la gammagrafía.

Se administra también un radio trazador para obtener imágenes de ventilación, puesto que hay muchas causas que producen defectos en la perfusión, como la neumonía, la atelectasia, la vasculitis, el edema, la obstrucción de la vía aérea, etc. Los defectos en la perfusión con ventilación normal sugiere fuertemente un TEP. La gammagrafía de V/Q se interpreta como negativa y de baja, intermedia y alta probabilidad. Según los datos del PIOPED⁽¹⁵⁾ una gammagrafía V/Q normal podemos considerar que excluye el TEP y una de alta probabilidad tiene un 96% de valor predictivo positivo. Sin embargo la mayoría (60-70%) de las gammagrafías de V/Q se informan como de probabilidad baja o indeterminada y no son diagnósticas. Cuando consideramos los hallazgos junto con una radiografía de tórax normal un 80 a 90% de los estudios sí son definitivos.

Tomografía computerizada (TC) helicoidal

Con la introducción de la TC helicoidal a principios de los años 90 se pudo adquirir un gran volumen de datos en una única apnea de 18 a 30 segundos con un contraste óptimo. Los primeros estudios que compararon la angio-TC con la arteriografía pulmonar mostraron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% pero sólo para émbolos centrales, disminuyendo para los de las arterias subsegmentarias. Los avances tecnológicos con la TC multidetector permitieron la adquisición de cortes más finos en un periodo de tiempo más corto, disminuyendo así los artefactos por los movimientos respiratorios. Con la TC multidetector el tórax se puede escanear entero en 4 a 8 segundos. Esta tecnología permite la visualización rutinaria de las arterias subsegmentarias con buena calidad. Como consecuencia de los resultados con éste tipo de TC algunos investigadores se cuestionan si la angiografía pulmonar debe seguir considerándose como

el estándar de oro. Un análisis reciente del PIOPED II mostró los resultados en 20 casos en que la angioTC y la angiografía discrepaban. Una vez analizados por un panel de expertos consideraron que los resultados del TC eran correctos en 14 casos y de la angiografía en 2 casos; en los 4 casos restantes el panel consideró que la TC era falsamente negativa y que los émbolos estaban presentes cuando se realizó la angiografía⁽¹⁶⁾. También el PIOPED II comunicó recientemente una sensibilidad del 86% con una especificidad del 96%, si bien otros investigadores han comunicado sensibilidades del 90% o mayores. Con las TC de última generación los últimos resultados sean probablemente los más reales. Se han publicado numerosos estudios sobre el seguimiento con TC de los pacientes que no tenían evidencia de un TEP y no fueron tratados. En una revisión de 15 de ellos con 3.500 pacientes evaluados, el valor predictivo negativo fue del 99%⁽¹⁷⁾. Estos estudios apoyarían la recomendación de que una angioTC de buena calidad sin evidencia de émbolos justificaría el no tratamiento sin necesidad de realizar otras pruebas de imagen. Sin embargo en el PIOPED II se recomienda que, si la probabilidad preclínica es alta, una angioTC negativa puede no ser siempre fiable y estaría justificada la realización de otras técnicas de imagen del tórax o de los miembros inferiores. Asimismo, con una probabilidad clínica baja, una angioTC positiva puede necesitar de otras pruebas, sobre todo si estos hallazgos se refieren a pequeños vasos. Stein trató de explicar la discrepancia entre el alto número de émbolos pulmonares no detectados en el PIOPED II (falsos negativos) con el pequeño número de émbolos encontrados después de 3 meses de seguimiento. Asumiendo que existen un 10 a 17% de falsos negativos y que del 5% al 10% de los pacientes que tienen un émbolo pequeño tienen otro TEP si no se tratan, el 5-10% del 10-17% es igual al 0,5-1,7%, que es apro-

ximadamente el 99% calculado en la revisión de Quiroz⁽¹⁷⁾. En esta revisión también se muestra que la morbi-mortalidad de los no tratados es aproximadamente del 1%, lo que sugiere que los émbolos más difíciles de diagnosticar y presumiblemente más pequeños no dan lugar a un resultado clínico desfavorable. Esto apoyaría la idea de que no es necesario tratar a todos los pacientes con pequeños émbolos.

Resonancia magnética (RM)

Permite obtener una imagen del TEP de forma similar que la angioTC. La reducción del tiempo de adquisición y el uso de contraste como el gadolinio permite conseguir una angiografía pulmonar. Además, las imágenes se pueden obtener junto con técnicas de eco, consiguiendo una imagen dinámica. A pesar de que es una técnica no invasiva, cuenta con el problema del limitado acceso para pacientes críticos, disneicos y que necesitan monitorización. Según el protocolo utilizado se mejora la sensibilidad, como ocurre con la RM con perfusión, mientras que la angiorresonancia mejora la especificidad⁽¹³⁾. Esta prueba está indicada como alternativa a la angioTC en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal o efectos adversos con contrastes iodados⁽⁹⁾. Como el TC también es útil para visualizar las áreas venosas de difícil acceso con técnicas no invasivas, como la pelvis o la vena cava inferior.

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

La prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en los grupos de pacientes con factores de riesgo, es la mejor estrategia, bien sea mediante medidas farmacológicas o físicas (Tabla 5). La profilaxis de ETV se aplica cuando los beneficios superan los riesgos, y según la disponibilidad de las opciones en cada centro sanitario.

Nuestro objetivo es actualizar las medidas preventivas para la ETV, tanto en

TABLA 5. Métodos profilácticos disponibles de la enfermedad tromboembólica venosa.

Métodos farmacológicos
- Heparinas de bajo peso molecular: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina
- Heparina no fraccionada
- Antivitaminas K: acenocumarol, warfarina
- Inhibidores indirectos del factor Xa (fondaparinux)
Métodos no farmacológicos o físicos
- Compresión neumática intermitente (CNI)
- Medias de compresión gradual (MCG)
- Bomba pedia venosa

TABLA 6. Elaboración y gradación de la fuerza de las recomendaciones: guía SEPAR⁽¹⁾.

Implicaciones	Escala intervención
Recomendación fuerte: puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin reservas	A
Recomendación fuerza intermedia: probablemente pueda aplicarse a la mayoría de los pacientes	B
Recomendación débil	C
Recomendación muy débil; otras opciones pueden ser igualmente razonables	D

pacientes médicos como quirúrgicos, siguiendo las recomendaciones con la gradación de la fuerza elaboradas en la normativa SEPAR 2008⁽¹⁸⁾ (Tabla 6). Actualmente, del 50 al 70% de los eventos tromboticos sintomáticos⁽¹⁹⁾ y del 70 al 80% de los tromboembolismos pulmonares (TEP) mortales⁽²⁰⁾ aparecen en pacientes con enfermedad médica. Además, los eventos tromboembólicos en pacientes médicos están asociados a más complicaciones, en

términos de recurrencias, muertes debidas a TEP y complicaciones hemorrágicas, que en los pacientes con enfermedad quirúrgica⁽²¹⁾. La mayoría de los trabajos que han investigado los factores de riesgo en pacientes con enfermedad médica se han realizado en pacientes hospitalizados⁽²²⁾.

Por su mayor impacto abordaremos en mayor extensión el grupo de pacientes médicos.

Procesos o enfermedades médicas

En la tabla 7 aparece de forma global el riesgo de ETV en procesos médicos (valorado el nivel de 1 a 4) y las recomendaciones del tipo de profilaxis en función del nivel de riesgo.

Recomendaciones generales

- En pacientes con enfermedad médica ingresados en un hospital con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad respiratoria grave y encamados con otros factores de riesgo, como cáncer, historia previa de ETV, sepsis, enfermedad neurológica aguda o enfermedad inflamatoria intestinal, se recomienda el uso de profilaxis con HBPM a dosis de alto riesgo (Tabla 5) (A).

No se recomienda profilaxis con HBPM a dosis bajas (A).

Otra opción es la HNFDB.

Otra opción es el fondaparinux a dosis de 2,5 mg/día, que ha demostrado su eficacia en la profilaxis de pacientes médicos frente a placebo⁽²³⁾. Se desconoce cuál es la duración óptima de la profilaxis en estos pacientes. Probablemente los resultados del ensayo clínico EXCLAIM podrán aclarar algunos aspectos de esta cuestión⁽²⁴⁾.

- En pacientes médicos con riesgo elevado de ETV y en los que esté contraindicado el uso de anticoagulantes, se recomienda aplicar medidas físicas de profilaxis, MCG o CNI (A).

Situaciones concretas

Insuficiencia cardíaca. Infección aguda. EPOC descompensada:

- No está justificada la profilaxis sistémica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC, infección aguda (B).
- Si el paciente no está encamado, se recomienda HBPM en mayores de 60 años con algún otro factor de riesgo asociado, y en menores de 60 años si coexiste alguna circunstancia patológica (consenso).

Pacientes con neoplasia:

- Los pacientes con neoplasias que deban ser intervenidos quirúrgicamente tendrán que recibir profilaxis según su valoración de riesgo como pacientes quirúrgicos (Tabla 9) (A).
- No está justificada sistemáticamente la profilaxis de ETV en pacientes neoplásicos no hospitalizados (B).
- No se recomienda profilaxis ni con HBPM ni con warfarina en pacientes neoplásicos con catéter venoso central, para evitar la trombosis del catéter (C).

Infarto agudo de miocardio:

- El manejo actual del infarto agudo de miocardio comprende trombolíticos y HBPM a dosis de anticoagulación.

Accidente vascular cerebral y paresia de extremidades inferiores como secuela:

- Está recomendado el uso de HBPM durante 2 semanas en la fase aguda del AVCA en pacientes con bajo riesgo de hemorragia intracraneal (A).
- Se recomienda profilaxis con HBPM en todos los pacientes con AVCA durante el período de hospitalización (consenso).
- Se recomienda profilaxis con HBPM cuando hay paresia de extremidades inferiores como secuela de un AVCA, siempre que se asocie con otro factor de riesgo (consenso).

Embarazo y puerperio:

TABLA 7. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en procesos médicos y recomendaciones de profilaxis.

Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en procesos médicos y recomendaciones de profilaxis				
	1	2	3	4
Procesos médicos	Embarazo/puerperio Paresia grave de MMII Viaje > 6 h	Neoplasia Insuficiencia cardíaca congestiva Insuficiencia renal crónica síndrome nefrótico Infección aguda grave Trombofilia*	EPOC descompensada AVCA con paresia de MMII	Infarto agudo de miocardio
Fármacos	Tamoxifeno Raloxifeno Tratamiento hormonal sustitutivo Anticonceptivos orales	Quimioterapia		
Procesos locales	Catéter venoso central	TVP-ETV previa Férula/vendaje MMII		
Otros	Edad > 60 años Obesidad (IMC > 28 kg/m ²)** Tabaquismo >35 cigarrillos/día** Institucionalización**	Encaminamiento > 4 días		
Cálculo del riesgo	Recomendaciones de profilaxis de la ETV			
	Recomendación			
1 - 3	Considerar el uso de medidas físicas			
4	Medidas físicas o HBPM (dosis de riesgo moderado) si la puntuación se alcanza con procesos médicos más otras circunstancias. HBPM (dosis de alto riesgo) si la puntuación se alcanza sólo con procesos médicos			
> 4	Profilaxis con HBPM (dosis de alto riesgo) HBPM: heparinas de bajo peso molecular			
<i>Tomado de Alonso Ortiz del Río et al 3. * Considerar individualmente tipo de trombofilia. ** Cálculo del riesgo: suma de peso de los procesos médicos + suma de pesos de otras circunstancias. AVCA: accidente vascular cerebral agudo; IMC índice de masa corporal; MMII: miembros inferiores; TVP: trombosis venosa profunda</i>				

- Se recomienda la profilaxis con HBPM a dosis altas en embarazadas con riesgo elevado de ETV (B).
- Se recomienda profilaxis con HBPM en embarazadas si están encamadas y co-existe otro factor de riesgo, cuando haya 2 circunstancias patológicas o una sola circunstancia patológica se asocie a un factor de riesgo de ETV (consenso).
- Se recomienda HBPM o medidas físicas si están encamadas y son obesas, sin otros factores de riesgo, o embarazadas no obesas con una circunstancia menor (consenso).

TABLA 8. Dosificación de las heparinas de bajo peso molecular según la estratificación de riesgo.

Dosis (U/día)	Riesgo bajo/ moderado	Riesgo alto o muy alto
	Dalteparina: Boxol®, Fragmin®	2.500
Nadroparina: Fraxiparina®	2.500	< 70 kg: 3.000 > 70 kg: 4.000
Bemiparina: Hibor®	2.500	3.500
Enoxaparina: Clexane®, Decipar®	2.000	4.000
Tinzaparina: Innohep®	3.500	4.500

Modificada de: Navarro JL, García Avelló A, César JM. Heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes quirúrgicos y médicos. En: Rocha E, Díaz S, Alegría A, editores. Heparinas de bajo peso molecular. Barcelona: Acción Médica; 2002.

TABLA 9. Niveles de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos sin profilaxis.

Niveles de riesgo	Procedimientos	Incidencia sin profilaxis (%)			
		TVP 1 distal	TVP proximal	ETV clínica	TEP mortal
Bajo	Cirugía menor en < 40 años sin factores de riesgo	2	0,4	0,2	0,002
Moderado	Cirugía menor más factores de riesgo Cirugía menor en 40-60 años Cirugía mayor en < 40 años sin factores de riesgo	1-20	2-4	1-2	0,1-0,4
Alto	Cirugía menor en > 60 años Cirugía mayor en < 40 años Cirugía mayor más factores de riesgo	20-40	4-8	2-4	0,4-1
Muy alto	Cirugía mayor en > 40 años y ETV previa, neoplasias, hipercoagulabilidad, prótesis o fracturas de cadera o rodilla, traumatismos graves, lesión de médula espinal	40-80	10-20	4-10	0,2-0,5

TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda. Modificada de: Gallus AS, Salzman EW, Hirsh J. Prevention of VTE. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, editors. Haemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p. 1331-45; Nicolaidis AN, Berquist D, Hull R. Prevention of VTE: international consensus statement. Int Angiol. 1997;16:3-38; Geerts WH, Heit JA, Classet GP. Prevention of venous thromboembolism, Chest. 2001;119 Suppl:132-75.

- En embarazadas con trombofilia sin ETV previa se recomienda la consulta con un especialista para evaluar el riesgo, dada la heterogeneidad de las distintas trombofilias (consenso).
- Viajes prolongados:
 - A pesar de la controversia suscitada en torno al riesgo de una mayor incidencia de ETV en viajes de larga distancia en avión, las cifras son de una TEP por

700.000 pasajeros que viajen más de 6 h y de una por 100 millones que viajen durante menos de 6 h⁽²⁵⁾. La mayoría de las personas que tuvieron episodios de ETV presentaban también uno o más factores de riesgo, por lo que la relación causal o el papel aditivo del viaje no están claros. Habría que delimitar otras circunstancias que concurren en el propio viaje: la inmovilidad, la compresión venosa, la deshidratación o los cambios de presión en la cabina del avión. Estudios realizados para hallar eventos tromboticos asintomáticos encontraron una incidencia del 1-2,2%^(26,27).

- Se recomienda a los viajeros de larga distancia (> 6 h) que eviten llevar ropas ajustadas alrededor de las extremidades y la cintura, prevengan la deshidratación y realicen estiramientos frecuentes de la pantorrilla (B).
- Si el viajero presenta factores de riesgo adicionales, se recomiendan MCG con presión en la rodilla de 15-30 mmHg o una dosis única de HBPM a dosis altas inyectada antes de la salida (C).
- No se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención de la ETV asociada a los viajes (B).

Procesos o enfermedades quirúrgicas

Recomendaciones generales

- Se recomienda la utilización de medidas físicas de profilaxis en pacientes con alto riesgo de hemorragia (A) o como complemento de la profilaxis farmacológica en pacientes de alto riesgo trombotico (B). Se aconseja prestar atención al buen uso y cumplimiento de los dispositivos mecánicos (A).
- Se desaconseja el uso de ácido acetilsalicílico como único método de profilaxis (A).
- Se debe considerar la insuficiencia renal en la dosificación de la HBPM, fondaparinux, inhibidores directos de la trombina y otros fármacos antitrombóticos,

en particular en pacientes ancianos y con riesgo elevado de hemorragia (A).

- Se recomienda extremar la precaución al utilizar profilaxis anticoagulante en los pacientes que reciban anestesia o analgesia neuroaxial (A).

Σ

Riesgos asociados a la anestesia o analgesia neuroaxial

Las recomendaciones básicas son:

1. En pacientes que reciben una HBPM en el preoperatorio el tiempo de seguridad mínimo entre la última dosis de HBPM y la punción neuroaxial, la colocación o la retirada de un catéter se establece en 12 h. Desde cualquiera de estas maniobras hasta la siguiente dosis de HBPM deben transcurrir al menos 6 h.
2. En pacientes que reciben fondaparinux no hay que tomar ninguna precaución especial si se aplica anestesia general o subaracnoidea de punción única. En los casos de colocación de catéter para analgesia postoperatoria, se recomienda un intervalo de 36 h entre la última dosis de fondaparinux y la retirada del catéter (saltando, por tanto, una dosis del fármaco), y esperar 12 h hasta la administración de la siguiente dosis.

Traumatismos

- Todos los pacientes con traumatismo y al menos un factor de riesgo deben recibir profilaxis (A). En ausencia de contraindicaciones, la administración de HBPM debe comenzarse lo antes posible (B).
- Si la HBPM está contraindicada por hemorragia activa o alto riesgo de hemorragia, se recomienda el uso de CNI o MCG (B).
- Se recomienda el mantenimiento de la profilaxis hasta el alta hospitalaria (A). Después de ésta se recomienda mantener la profilaxis con HBPM o, alterna-

tivamente, ACO con INR entre 2 y 3 en los pacientes con dificultad para administrar HBPM (D).

Quemaduras

- Se recomienda que los pacientes quemados que presenten otros factores de riesgo reciban profilaxis (A). Si no hay contraindicaciones, se recomienda el uso de HBPM o HNFDB (A).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

La trombosis venosa profunda (TVP) y su complicación más importante, el tromboembolismo pulmonar (TEP), son manifestaciones distintas de una única enfermedad. Por tanto, a efectos prácticos ambas situaciones deberían tratarse de forma similar⁽²⁸⁾.

El objetivo del tratamiento es reducir la mortalidad y el porcentaje de recidivas en pacientes con ETV aguda (eficacia) con la menor tasa de complicaciones hemorrágicas posibles y menos complicaciones (seguridad) y a largo plazo evitar las secuelas, como el síndrome postflebítico y la hipertensión pulmonar. Por ello hay que elegir fármacos a igual eficacia y seguridad que aporte ventajas adicionales: cómoda administración, no precisen análisis de laboratorio, evitar hospitalizaciones por facilitar tratamiento ambulatorio. Y, además del tratamiento médico, se aconsejan unas normas básicas de tratamiento postural, y medidas mecánicas.

TEP submasivo

Todo paciente estable hemodinámicamente con sospecha y/o confirmado el diagnóstico de ETV (TVP/TEP) la anticoagulación es el tratamiento inicial de elección. La decisión de iniciar tratamiento anticoagulante sólo puede verse impedida por la presencia de contraindicaciones absolutas –hemorragia interna activa y hemorragia intracraneal espontánea reciente–, en

cuyo caso habrá que optar por colocar un filtro de cava o, excepcionalmente, fragmentación mecánica con tromboembolotomía, según la situación clínica del paciente.

La anticoagulación se debe iniciar en la fase aguda, con HBPM (A) a dosis de 1 mg/kg/12 horas o de 1,5 mg/kg/24 horas (Tabla 10). La HNF debería considerarse cuando pudiera ser necesario revertir los efectos de la anticoagulación con rapidez. La duración del tratamiento de la fase aguda con cualquiera de las heparinas que se utilice debe ser de un mínimo de 5 días. En caso de seguir con dicumarínicos, será necesario un período de solapamiento de ambos fármacos de alrededor de 4 días, y se podrá comenzar con dichos fármacos desde el primer o segundo día. No se debe reducir la dosis ni retirar las heparinas en tanto no se haya alcanzado una razón normalizada internacional (INR) de 2-3, a ser posible durante 2 días consecutivos. En ese momento se podrá suspender la HBPM.

En la fase de continuación, se continúa, generalmente, con antagonistas de la vitamina K entre 3 (TVP) y 6 meses (TEP) y por lo menos 1 año, o de manera indefinida en pacientes con factores de riesgo permanentes y según grado de recurrencia (Tabla 11). Quizás existen usa

TABLA 10. Dosis terapéuticas para la tromboembolia pulmonar de las heparinas de bajo peso molecular disponibles en España.

Fármaco	Dosis
Enoxaparina	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h
Dalteparina	100 U/kg/12 h o 200 U/kg/24 h
Fraxiparina	85,5 U/kg/12 h o 171 U/kg/24 h
Tinzaparina	175 U/kg/24 h
Bemiparina	115 U/kg/24 h

TABLA 11. Duración de la profilaxis secundaria según el riesgo de recurrencia.

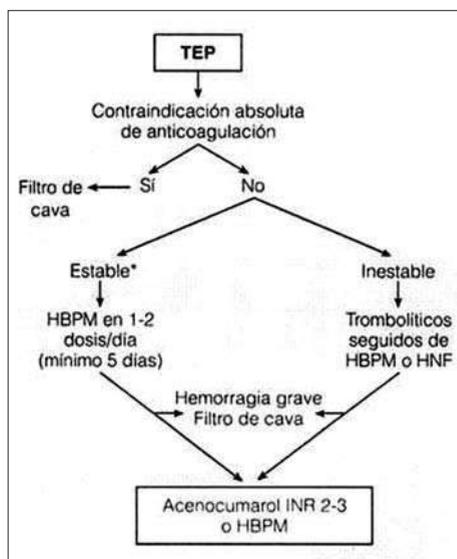
Riesgo	Paciente	Riesgo recurrencia	Duración
Bajo	Riesgo reversible	< 5%/año	3 meses
Moderado	Riesgo débil sin trombofilia	< 10%/año	6 meses
Alto	TEP idiopática sin trombofilia o con factor V Leiden heterocigoto o mutación G20210A de la protrombina	10%/año	Mínimo 6 meses
Muy alto	TEP idiopática y recurrente TEP idiopática con déficit de antitrombina, proteína C o S; homocigoto factor V Leiden, síndrome antifosfolípido, neoplasia avanzada	> 12%/año	Indefinido

serie de situaciones como son los enfermos de edad avanzada, o con deterioro de las facultades mentales, y los enfermos neoplásicos que los dicumarínicos puede interferir más, dificultad para controles hematológicos por lejanía geográfica del hospital o no comprender las instrucciones, en los que la alternativa a la anticoagulación oral es la administración de HBPM sc, con igual eficacia.

TEP masivo

El tratamiento de la TEP masiva (es decir, aquella que cursa con inestabilidad hemodinámica o con insuficiencia respiratoria grave independientemente del grado de obstrucción vascular) se realizará con fibrinolíticos por vía sistémica lo más frecuente (A), o bien directamente en la arteria pulmonar, más anticoagulación con heparina, aparte del soporte hemodinámico y oxigenoterapia *vs* ventilación mecánica invasiva si fuera preciso. La indicación de fibrinólisis en pacientes normotensos con disfunción ventricular derecha no está bien establecida (B) (Fig. 1).

Se recomienda el más utilizado por su eficacia, menos complicaciones y comodidad de administración el r-TPA a dosis de 100 mg en 2 horas. Es aconsejable que la fibrinólisis se aplique en los primeros 15 días del episodio agudo, y de ser posible, en una

**FIGURA 1.**

unidad de vigilancia intensiva. En tabla 12 se exponen las dosis recomendadas de los tres fibrinolíticos más empleados.

En pacientes con contraindicaciones absolutas para la fibrinólisis (Tabla 13) se plantea la fragmentación mecánica del trombo. En los casos de contraindicación relativa se puede valorar la fibrinólisis local a dosis menores a las empleadas por vía sistémica asociada a la fragmentación mecánica del trombo (trombectomía), colocación de un *stent* o embolectomía endarterectomía pul-

TABLA 12. Dosis de trombolíticos por vía sistémica aprobados por la *Food and Drug Administration* para la tromboembolia pulmonar.

Fármaco	Dosis
rt-PA*	100 mg en 2 h
Urocinasa	4.400 U/kg en 10 min, seguidas de perfusión de 4.400 U/kg/h durante 12 h
Estreptocinasa	250.000 U en 30 min, seguidas de perfusión de 100.000 U/kg/h durante 24 h

*rt-PA: activador tisular del plasminógeno recombinante.

TABLA 13. Contraindicaciones para el empleo de fibrinolíticos.

- Hemorragia activa
- Accidente vascular cerebral hemorrágico reciente (< 1 mes)
- Cirugía mayor en los 10 días anteriores
- Hipertensión arterial sistémica grave
- Endocarditis
- Insuficiencia hepática

monar quirúrgica reservada para pacientes muy graves por su alta invasividad ó pacientes con hipertensión pulmonar muy sintomática secundaria a tromboembolismo pulmonar crónico, y en ocasiones con trombos en cavidades cardíacas derechas e incluso en la aurícula izquierda a través del foramen oval.

Filtro de cava

Las indicaciones del filtro de la vena cava no se han modificado en los últimos años:

- Contraindicaciones para iniciar la terapia anticoagulante/fibrinolítica.
- Paciente que durante un tratamiento correcto con heparina/fibrinolíticos presenta una complicación hemorrágica que obliga a suspender el tratamiento anticoagulante
- Si a pesar de un tratamiento anticoagulante correctamente indicado y aplicado se confirman recidivas embólicas sintomáticas, se debe proceder a insertar un filtro en la vena cava; si la reci-

diva no ha dado síntomas podemos esperar 8 días más y repetir pruebas de imagen valorando cada caso individualmente.

Su eficacia para evitar la TEP se ve contrarrestada porque a medio y largo plazo son un factor de riesgo para la recidiva de la TVP. Una vez ha cesado la situación aguda que motivó la indicación del filtro, parece más eficaz la anticoagulación indefinida para evitar recidivas de la TVP y minimizar el síndrome postrombótico si lo hubiera. Dado que muchas de las contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante o de las complicaciones hemorrágicas que llevaron a indicar la colocación del filtro desaparecen en un plazo breve, se aboga por la implantación de filtros recuperables⁽²⁹⁾, que se pueden rescatar en un plazo no superior a 15 días y, a su vez, permiten dejarlos como definitivos si la situación clínica lo aconseja. Por el momento no existe evidencia respecto a su eficacia.

ESTRATEGIAS EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Estrategias diagnósticas

En la Tabla 14 se recoge el valor diagnóstico (basado en la evidencia) de las distintas pruebas disponibles para pacientes estables hemodinámicamente con sospecha de tromboembolia de pulmón (TEP) aguda sintomática.

TABLA 14. Valor diagnóstico distintas pruebas disponibles para pacientes estables hemodinámicamente.

Prueba diagnóstica	Probabilidad clínica		
	Baja	Intermedia	Alta
EXCLUSIÓN DE TEP			
Dímero D			
Dímero D negativo (alta sensibilidad)	+	+	-
Dímero D negativo (moderada sensibilidad)	+	-	-
Gammagrafía V/Q			
Normal	+	+	-
No diagnóstica	+ ¹	-	-
No diagnóstica y ecografía de miembros inferiores negativa	+	+	-
AngioTC tórax			
No multidetector negativo	+	-	-
No multidetector negativo y ecografía de miembros inferiores negativa	+	+	-
Multidetector negativo	+	+	-
CONFIRMACIÓN DE TEP			
Gammagrafía V/Q			
Alta probabilidad	+ ²	+	+
Ecografía miembros inferiores			
Positiva para TVP	+	+	+
AngioTC tórax			
Multidetector o no multidetector positivo	- ³	+	+

+: no se requieren pruebas adicionales; -: se requieren pruebas adicionales. 1: si la gammagrafía es de intermedia probabilidad, se recomiendan pruebas adicionales. 2: excepto si muy baja probabilidad clínica. 3: excepto para TEP en arterias pulmonares principales o lobares.

En función de esta evidencia, proponemos el algoritmos diagnóstico de la figura 2.

Estrategias terapéuticas

El tratamiento de la TEP aguda sintomática requiere una adecuada estratificación del riesgo del paciente. Proponemos el algoritmo de la figura 3 para el tratamiento de la TEP en fase aguda:

1. No ha sido estudiada la utilidad de la combinación de la escala PESI y la troponina para la selección de pacientes con TEP de bajo riesgo.
2. Heparina de bajo peso molecular y antivitamina K durante un mínimo de 5 días y hasta que el INR permanezca es-

table durante 2 días consecutivos entre 2 y 3.

3. La seguridad del tratamiento ambulatorio de los pacientes de bajo riesgo con TEP debería ser demostrada en un ensayo clínico.
4. La eficacia y seguridad del tratamiento fibrinolítico en pacientes estables con TEP debe ser demostrada en un ensayo clínico; se debe tener en cuenta el riesgo individual de sangrado.
5. Shock o hipotensión arterial definida como una TAS < 90 mm Hg, o caídas de 40 mm Hg o más durante más de 15 minutos no debidas a arritmias, hipovolemia o sepsis.

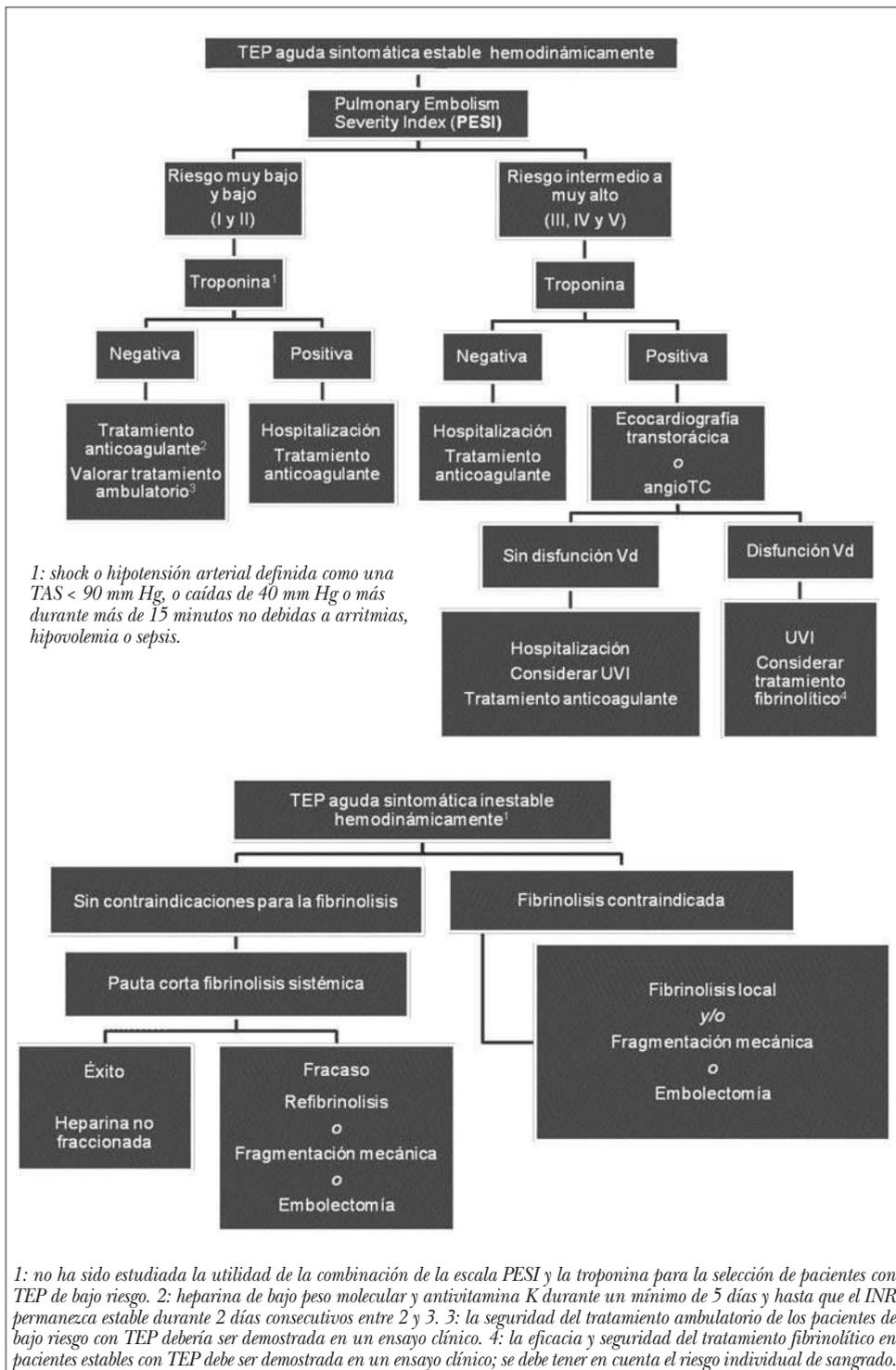


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico.

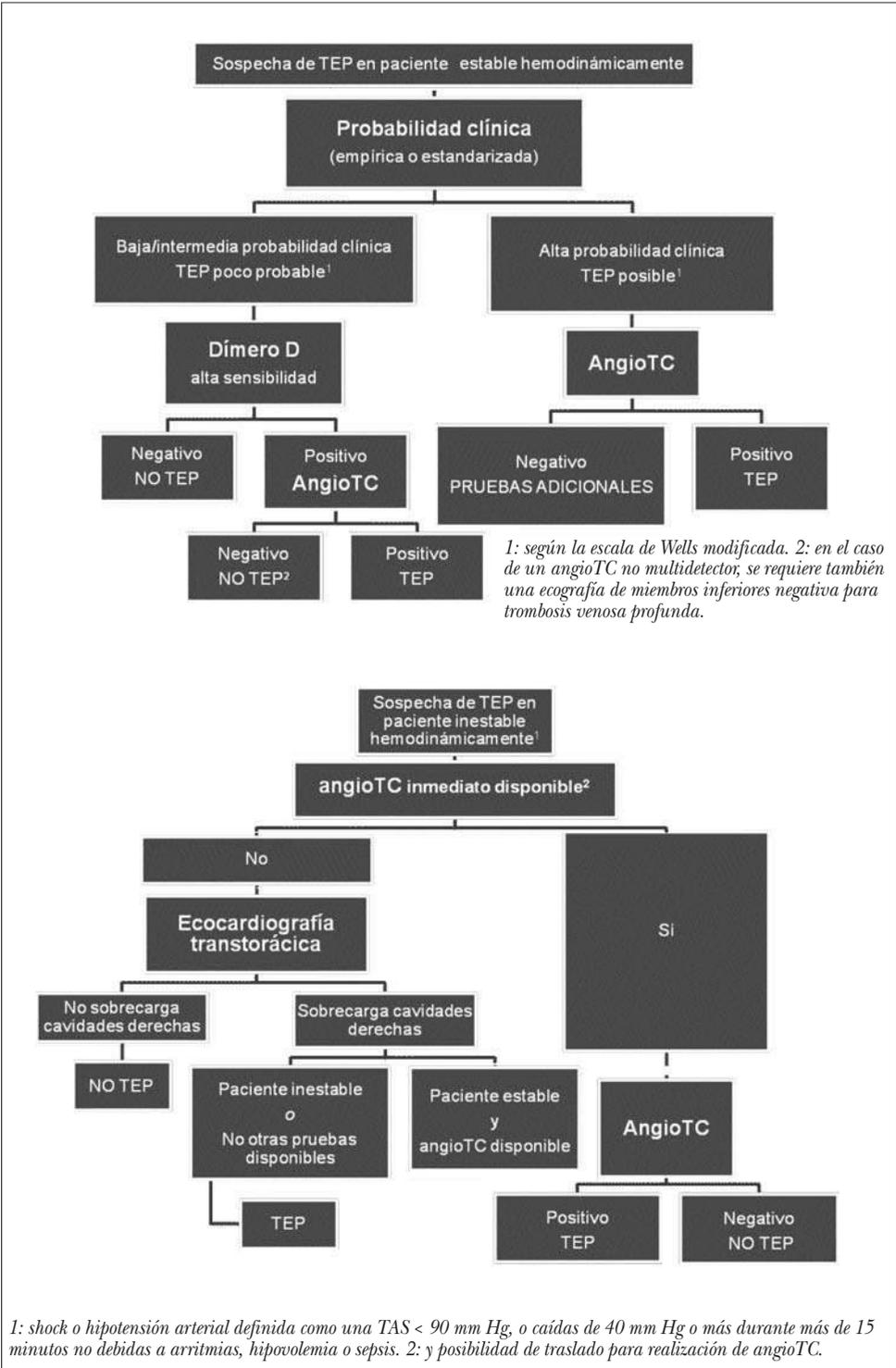


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Konstantinides SV. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008 Mar 6; 358(10): 1037-52.
2. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*. 1991 Mar 23; 302(6778): 709-11.
3. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-8.
4. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006; 295: 199-207.
5. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-81.
6. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Satzman AH, Thompson T, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
7. Lee LC, Shah K. Clinical manifestation of pulmonary embolism. *Emergency Med Clin North Am* 2001; 19: 925-42.
8. Kelly J, Hunt BJ. The utility of pretest probability assessment in patients with clinically suspected venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1888-96.
9. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-20.
11. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-6.
12. Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis. *Am J Med* 2000; 110: 33-40.
13. Akpınar MG, Goodman LR. Imaging of pulmonary thromboembolism. *Clin Chest Med* 2008; 29: 107-16.
14. Loud PA, Katz DS, Bruce DA, Klippenstein DL, Grossman ZD. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 2001; 219: 498-502.
15. PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
16. Wittram C, Waltman AC, Shepard J-AO et al. Discordance between CT and angiography in the PIOPED II study. *Radiology* 2007; 244: 883-9.
17. Quiroz R, Kucher N, Zou KH et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA* 2005; 293: 2012-7.
18. Otero Candelera R, Grau Segurab E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E, Medrano Ortega FJ y Cayuela Domínguez A. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(3):160-9
19. Bouthier J. The venous thrombotic risk in nonsurgical patients. *Drugs*. 1996; 52: 16S-29S.
20. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest*. 2000; 118: 1680-4.
21. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al; RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 1892-8.
22. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 1999; 341: 793-800.

23. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, Turpie AG, Egberts JF, Lensing AW; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006; 332: 325-9.
24. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpie AG, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 22: 31-8.
25. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmazières M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med*. 2001; 345: 779-83.
26. Hughes BJ, Hopkins RJ, Hill S. Frequency of venous thromboembolism in low to moderate risk long distance travellers: the New Zealand Air Traveller's Thrombosis (NZATT) study. *Lancet*. 2003; 362: 2039-44.
27. Pérez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, Pérez-Walton I, Luque M, Guillén C, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2766-70.
28. F. Uresandi (coordinador), J. Blanquer, F. Conget, M.A. de Gregorio, J.L. Lobo, R. Otero, E. PérezRodríguez, M. Monreal (colaborador) y P. Morales (colaboradora). Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(12): 580-94.
29. De Gregorio MA, Gamboa P, Gimeno MJ, Madariaga B, Tobio R, Herrera M, et al. The Günther tulip retrievable filter: prolonged temporary filtration by frequent percutaneous repositioning within the inferior vena cava: results of a multicenter study. *JVIR* 2003; 14: 1259-65.

Capítulo 20

Patología mediastínica

F. González Aragonese¹, I. Muguruza Trueba²,
C.M. Simón Adiego¹, J.J. Zapatero Gaviria³

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

²Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ³Fundación Jiménez Díaz. Madrid

ANATOMÍA DEL MEDIASTINO

El mediastino es el espacio comprendido entre el estrecho superior del tórax y el diafragma en sentido cráneo-caudal, entre el esternón y los cartílagos costales por delante y la superficie anterior de las vértebras dorsales por detrás en sentido anteroposterior, y entre los dos sacos pleurales en sentido lateral.

El mediastino se divide en tres espacios desde el punto de vista anatómico. El mediastino anterior es el espacio comprendido entre el esternón y los cartílagos costales por delante y la cara anterior del pericardio y los grandes vasos por detrás, incluyendo el timo y toda la grasa del espacio prevascular. El mediastino medio o visceral se extiende desde el límite posterior del mediastino anterior hasta el ligamento longitudinal anterior de la columna vertebral dorsal, incluyendo el corazón y los grandes vasos, nervios vago y frénico, la tráquea y bronquios, el esófago y el conducto torácico. El mediastino posterior incluye los surcos paravertebrales, raíces nerviosas, vasos y nervios intercostales y troncos simpáticos. La columna vertebral y el esqueleto óseo-cartilaginoso del tórax no son con-

sideradas partes integrantes del mediastino⁽¹⁾ (Fig. 1).

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Tumores del mediastino anterior

Hoy en día se considera que la esternotomía media es la vía estándar para la resección de los tumores del mediastino anterior. La resección de un tumor que involucra la glándula tímica, habitualmente comienza desde el borde más inferior, siguiendo el plano de la cara anterior del pericardio en dirección craneal, aunque también se puede hacer en sentido cráneo-caudal. Es conveniente identificar los nervios frénicos para evitar su daño accidental, sobre todo en la porción más apical, donde se encuentran muy próximos a la glándula tímica. En esta región más craneal del mediastino anterior, la vena innominada debe disecarse para identificar las ramas venosas procedentes del tumor y grasa circundante, procediendo después a su ligadura. Posteriormente, los cuernos superiores del timo son seccionados, con ligadura de los vasos que los acompañan. Una técnica que está ganando aceptación es la resección a través

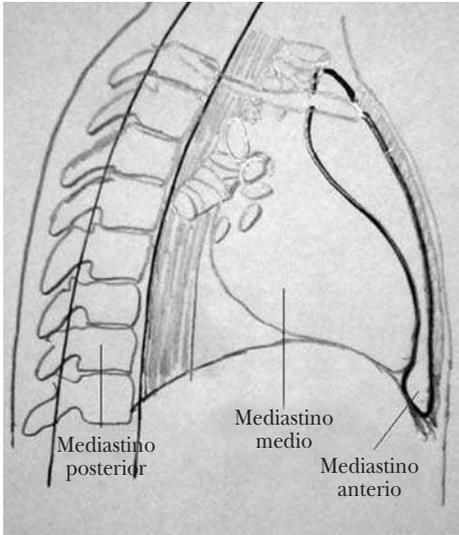


FIGURA 1. Espacios del mediastino.

de cirugía toracoscópica, pudiendo realizarse un abordaje bilateral o unilateral. En el acceso unilateral, el lado derecho puede resultar algo más sencillo, aunque la lateralidad de la lesión juega un papel prioritario en esta elección. Se pueden utilizar tres o cuatro puertos, procurando su ubicación en áreas más favorables estéticamente como son la línea axilar o el pliegue pectoral. La resección comienza separando la grasa tímica de la cara anterior del tórax tras la apertura de la pleura mediastínica, combinando disección roma con el uso de tijera. Para la separación de la zona más posterior de la pieza quirúrgica, se incide la pleura mediastínica en el borde anterior del nervio frénico para asegurar su preservación. La pieza es liberada de su fijación al pericardio y grandes vasos. La vena innominada es visualizada seccionando las ramas venosas con la utilización de clips metálicos o ligaduras. Posteriormente y de igual manera se seccionan las porciones más craneales del timo, seguido de la extracción de la pieza protegida con una bolsa.

La cirugía de tumores invasivos, generalmente tras tratamiento con quimioterapia

o radioterapia, implica la necesidad de realizar resecciones extendidas a otras estructuras⁽²⁾. Los tejidos involucrados con más frecuencia son el pericardio, la pleura mediastínica, el nervio frénico, la vena innominada y la vena cava, así como los lóbulos superiores pulmonares o la pared torácica. En estas intervenciones, la esternotomía media es la vía más utilizada, aunque en ocasiones puede combinarse una esternotomía superior con una toracotomía anterolateral para un mejor acceso a la cavidad pleural (toracoesternotomía), en tumores de gran volumen (Fig. 2). La vena innominada puede ser resecada sin presentar un aumento significativo de la morbilidad quirúrgica. En ocasiones es necesario practicar resecciones tangenciales o circunferenciales de la vena cava, reparando los defectos con fragmentos de pericardio o con parches o tubos de material protésico⁽³⁾.

La toracotomía posterolateral es la vía más utilizada en estos tumores. Sin embargo, en un elevado porcentaje de los casos, es posible realizar una extirpación con iguales garantías de seguridad utilizando técnicas mínimamente invasivas, como pequeñas vías axilares, incisiones subpectorales o en la punta de la escápula. La toracoscopia, utilizando habitualmente tres puertos en una localización estándar, es probablemente la técnica mínimamente invasiva con más proyección y aceptación en la actualidad.

La resección de estas lesiones se inicia con la apertura de la pleura mediastínica, seguida de la identificación y separación de la tumoración de los tejidos adyacentes. La aplicación de electrocoagulación o de clips metálicos controla el sangrado de los pequeños vasos que circundan a estos tumores, utilizándose la ligadura con suturas o la aplicación de clips para la sección de los pedículos en aquellos casos de lesiones quísticas que parecen depender de otras estructuras del mediastino medio. La movi-

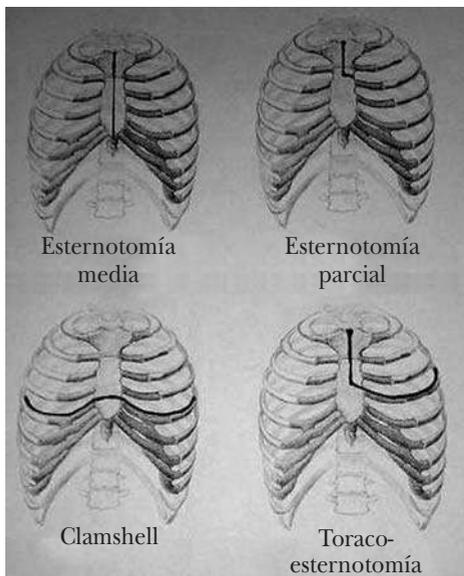


FIGURA 2. Distintos tipos de abordaje del mediastino anterior.

lización de estos tumores debe ser cuidadosa, evitando tracciones excesivas.

Tumores del mediastino posterior

La vía de acceso estándar para el tratamiento de los tumores de mediastino posterior es la toracotomía posterolateral. A la hora de planificarla, resulta sumamente importante el determinar los niveles vertebrales en los que se encuentra el tumor. En la zona caudal, la toracotomía de punta de escápula proporciona un acceso adecuado que preserva la función del músculo. La toracotomía axilar proporciona un magnífico campo quirúrgico para el tratamiento de los tumores situados por encima del hilio pulmonar. En las lesiones más complejas en las que es preciso reseccionar fragmentos vertebrales, la toracotomía posterior proporciona un excelente acceso a la columna vertebral. Al igual que en el tratamiento de tumores del mediastino de otros compartimentos, la toracoscopia puede proporcionar un excelente acceso mínimamente invasivo. Se utiliza fundamental-

mente en el tratamiento de lesiones no infiltrantes inferiores a los 3 cm de diámetro, aunque sus indicaciones van extendiéndose. La localización de los trócares, en número de tres o cuatro, debe ser escogida según el nivel en el que se encuentre la lesión, observando los principios básicos de triangulación y de separación de la zona a tratar, para una mayor comodidad.

La resección de los tumores del mediastino posterior no infiltrantes del hueso se inicia con la apertura de la pleura parietal de forma circunferencial en torno a la lesión, con un margen de resección de al menos uno o dos centímetros. Traccionando ligeramente de la pieza, la disección continúa hasta que la pieza quirúrgica queda unida a la pared únicamente por el pedículo neurovascular del tumor, que es seccionado tras utilizar ligadura o clips metálicos. Se debe evitar la utilización del electrocoagulación monopolar en la proximidad de los agujeros de conjunción, por el riesgo de lesión neural. Es preferible la utilización de clips, ligaduras o de coagulación bipolar. En estas lesiones que asientan sobre el agujero de conjunción, cualquier pérdida de líquido cefalorraquídeo debe ser evitada o controlada en el caso de que aparezca. En los tumores en “reloj de arena” puede ser necesario realizar una costo-transversectomía vertebral con resección de parte de la lámina^(4,5) (Fig. 3). Es poco frecuente que se plantee la necesidad de realizar una fijación de la columna en el tratamiento de estos tumores.

MEDIASTINITIS

Las mediastinitis agrupan a un conjunto de procesos infecciosos o no infecciosos, agudos o crónicos, primitivos o secundarios, caracterizados por la inflamación de los tejidos conectivos mediastínicos.

Mediastinitis aguda

La mayoría de las mediastinitis son producidas por infecciones bacterianas y sue-

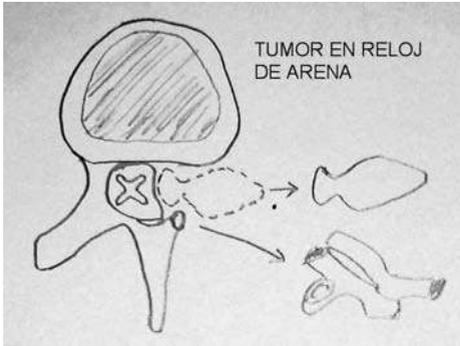


FIGURA 3. Tumor neurogénico en “reloj de arena”. Costotransversectomía vertebral.

len presentarse como cuadros agudos. Las causas más frecuentes de la contaminación del mediastino son la infección postquirúrgica de una esternotomía y la perforación esofágica (Tabla 1). La infección puede ser monomicrobiana o polimicrobiana. Las bacterias implicadas dependerán de la flora bacteriana del origen de la contaminación.

Mediastinitis postesternotomía

El 1-3% de los pacientes intervenidos a corazón abierto desarrollan una mediastinitis aguda, cuya mortalidad sitúan recientes estudios en el 10-25%⁽⁶⁾. En más de la mitad de los casos el germen causal es un estafilococo. Suelen ser mediastinitis localizadas en un compartimento y con un componente más supurativo que necrótico. Los síntomas pueden ser locales como dolor, inestabilidad esternal, eritema, tumefacción y exudación de la herida, o sistémicos como fiebre, hipotensión, leucocitosis y bacteriemia. En la radiografía de tórax puede observarse un ensanchamiento mediastínico compatible con una evolución postquirúrgica normal, por lo que, ante la sospecha diagnóstica, se realizará una TC torácica. La TC puede mostrar colecciones líquidas o aire en el mediastino, derrame pleural o pericárdico y osteomielitis esternal. Estos hallazgos son especialmente significativos tras

dos semanas de postoperatorio⁽⁷⁾. Un gram o cultivo positivo del líquido extraído por punción guiada por TC permite un diagnóstico concluyente. El pronóstico dependerá de la precocidad del diagnóstico y de un tratamiento diligente con antibióticos de amplio espectro y desbridamiento quirúrgico. Se procederá inicialmente a la apertura de la esternotomía, retirada de materiales inertes, desbridamiento de los tejidos y lavado de la cavidad. Después, dependiendo del tiempo de evolución y la extensión de la infección, se realizará un cierre esternal inmediato o diferido. En caso de cierre inmediato se dejarán drenajes gruesos que permitan realizar lavados con solución fisiológica, antiséptica o antibiótica, o varios drenajes de redón para conectarlos a dispositivos de aspiración continua. Con el cierre diferido, el esternón se mantiene abierto durante unos días para controlar la infección con curas diarias. En los últimos años se ha extendido el uso del sistema VAC (*Vacuum Assisted Closure*) en esta fase de tratamiento⁽⁸⁾. Tanto para el cierre primario como para el diferido pueden ser necesarias plastias vascularizadas musculares o de epiplón⁽⁹⁾. Se aconseja tratamiento antibiótico intravenoso durante dos o tres semanas y completar al menos seis semanas con tratamiento oral.

Mediastinitis por perforación esofágica

Es el tipo más frecuente de mediastinitis aguda no postquirúrgica. La ruptura del esófago, sea traumática, neoplásica o espontánea (*síndrome de Boerhaave*), conlleva el vertido de secreción orofaríngea o gástrica hacia el mediastino. La flora digestiva, rica en bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias, contamina el espacio visceral del mediastino. Aunque pueden producirse abscesos localizados, la virulencia de algunas bacterias o el efecto sinérgico entre ellas desencadena un proceso más necrotizante que supurativo, capaz de atravesar los planos fasciales e invadir

TABLA 1. Causas de mediastinitis.

Mediastinitis aguda	Mediastinitis crónica/subaguda
Infección postoperatoria (postesternotomía)	Hongos (histoplasmosis, aspergilosis, mucor, blastomicosis, criptococosis)
Perforación esofágica	Bacterias (tuberculosis, nocardiosis, actinomicosis, sífilis)
Infección orofaríngea o cervical (MND)	Parásitos (filariasis)
Infección pulmonar o pleural	Sarcoidosis
Perforación de la vía aérea	Enfermedades autoinmunes
Osteomielitis esternal, vertebral, costal o clavicular	Fiebre reumática
Infección abdominal	Neoplasias
Traumatismo abierto/cerrado	Radioterapia mediastínica
Diseminación hematógena	Medicamentos (metisergida)
	Idiopática/asociada a otros procesos fibrosantes:
	- Fibrosis retroperitoneal idiopática (enfermedad de Ormond)
	- Tiroiditis fibrosa de Riedel

MND: mediastinitis necrotizante descendente.

los diferentes compartimentos mediastínicos. El resultado es un cuadro séptico con hipotensión, taquicardia, fiebre y rápido deterioro del estado general. En las fases más iniciales puede presentarse la tríada de vómito, dolor torácico y enfisema subcutáneo (*tríada de Mackler*). En ocasiones, un absceso en expansión provocará dolor localizado cervical, retroesternal, interescapular o subxifoide. En la radiografía de tórax puede verse ensanchamiento mediastínico, neumomediastino, enfisema subcutáneo cervical y, con frecuencia, neumotórax o hidroneumotórax. En la TC torácica puede apreciarse, además, engrosamiento de la pared esofágica, extravasación del contraste esofágico y colecciones líquidas mediastínicas o cervicales⁽⁶⁾ (Fig.4). La confirmación puede realizarse con un esofagograma, aunque se ha descrito hasta un 10% de falsos negativos⁽¹⁰⁾. La infección por perforación del esófago cervical suele quedar localizada en el cuello y, con antibioterapia y drenaje cervical precoz, no descender al mediastino. El tratamiento de la mediastinitis, generalmente por perforación de esófago torácico, debe realizarse antes de 24-36 horas tras la perforación. Más tarde, las posibilidades de sutura pri-

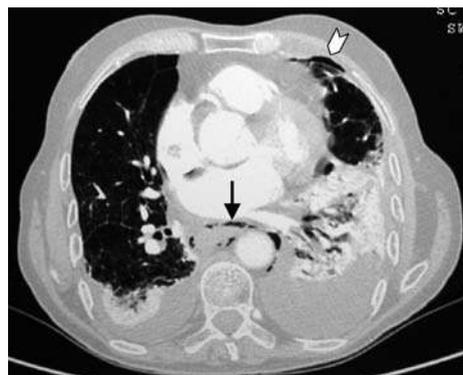


FIGURA 4. Mediastinitis por perforación esofágica espontánea (síndrome de Boerhaave). En el corte de TC puede apreciarse aire en mediastino posterior (flecha), engrosamiento de la pared esofágica, derrame pleural bilateral con atelectasia pulmonar y pequeño neumotórax izquierdo (punta de flecha).

maria del esófago se reducen considerablemente y la mortalidad supera el 50%. El tratamiento se basa en medidas de soporte vital; antibioterapia de amplio espectro; sutura de la perforación (con plastia de refuerzo) o exclusión esofágica; y drenaje-desbridamiento del mediastino y los espacios pleurales afectados. El abordaje qui-

rúrgico suele realizarse por toracotomía izquierda. En casos seleccionados de pequeñas perforaciones, con reducida contaminación periesofágica y bien drenada a esófago, puede realizarse un tratamiento conservador con estrecha observación clínica, analítica y radiológica⁽¹¹⁾. Una alternativa en pacientes inoperables es la colocación de una prótesis esofágica recubierta sobre la perforación.

Mediastinitis necrotizante descendente

Los planos fasciales cervicales pueden no ser capaces de confinar una infección de origen odontogénico, orofaríngeo o cervical. Estas infecciones son en ocasiones muy agresivas por el efecto sinérgico entre las bacterias aerobias y anaerobias de la orofaringe (las primeras causan trombosis vascular y establecen un ambiente hipóxico favorable para las segundas). El resultado es un proceso con necrosis tisular amplia que desciende por los planos fasciales cervicales hasta alcanzar los compartimentos mediastínicos e incluso el retroperitoneo y la cavidad abdominal. La afectación mediastínica puede establecerse desde pasadas 12 horas del inicio de la infección orofaríngea hasta dos semanas más tarde, pero habitualmente sucede en las primeras 48 horas⁽¹²⁾. La clínica inicial puede ser evidente (fiebre, dolor mandibular o cervical, odinofagia, trismus, celulitis, crepitación) e incluso motivar un tratamiento antibiótico y drenaje quirúrgico oral o cervical. Sin embargo, la vaguedad de los síntomas de la mediastinitis ocasiona retrasos en su diagnóstico y tratamiento que explican su elevada mortalidad (10-40%). Ante la sospecha clínica se debe realizar una TC cervicotorácica con contraste, imprescindible para el diagnóstico y para planificar el tratamiento quirúrgico. En la TC se observarán abscesos cervicales y mediastínicos; infiltración de partes blandas con obliteración de los planos grasos; aire o niveles hidroaéreos extraluminales en mediastino y

cuello; y, con frecuencia, derrame pericárdico, neumotórax o hidroneumotórax. Las medidas de soporte y la antibioterapia de amplio espectro intravenosa son imprescindibles, pero inútiles en ausencia de un drenaje quirúrgico amplio de todos los compartimentos afectados. A través de una cervicotomía transversa, lateral o bilateral se procederá al drenaje y desbridamiento de todos los planos fasciales y espacios cervicomediatínicos y submandibulares afectados. Un foco odontógeno deberá ser drenado igualmente. En la inmensa mayoría de los casos, será necesario realizar un amplio desbridamiento mediastínico por toracotomía, esternotomía media o incisión de *clamshell*, siendo la toracotomía el abordaje más empleado^(13,14). Se drenará el espacio pleural contralateral si presenta derrame. Se aconseja un control con TC toracoabdominal con contraste a las 48 ó 72 horas de la intervención y ante una evolución postoperatoria inadecuada. Se han propuesto procedimientos menos agresivos, como condicionar la toracotomía a una afectación radiológica por debajo de carina-T4, o recurrir a drenajes percutáneos y desbridamientos toracoscópicos. Estas medidas deben realizarse con mucha cautela y estrecho control clínico-radiológico.

Mediastinitis crónica. Fibrosis mediastínica

La *mediastinitis crónica fibrosante* se caracteriza por la presencia focal o difusa de tejido fibroso que envuelve e infiltra órganos y estructuras ganglionares, vasculares y nerviosas del mediastino. Se han descrito numerosas causas de mediastinitis fibrosante (Tabla 1), destacando las infecciones por hongos y micobacterias, pero en su patogenia parece estar implicado además un mecanismo inmune de hipersensibilidad retardada⁽¹⁰⁾. En ocasiones es posible identificar o cultivar el germen en las muestras de biopsia, existir antecedentes de enfermedad específica o identificar gra-

nulomas que orienten el diagnóstico etiológico. Sin embargo, en las fases más avanzadas de fibrosis mediastínica, el cuadro clínico e histológico puede ser absolutamente inespecífico y la etiología desconocida.

Los pacientes con mediastinitis crónica pueden permanecer asintomáticos, presentar una clínica inespecífica con dolor torácico, tos, febrícula y malestar general, o mostrar signos y síntomas de compresión de estructuras mediastínicas. La radiología simple de tórax es poco concluyente, pudiendo verse ensanchamiento mediastínico, distorsión de las líneas habituales del mediastino y calcificaciones hiliomediastínicas. La TC y la RMN torácicas son más precisas, delimitando masas de partes blandas en el mediastino, adenomegalias, calcificaciones (TC) y compresión o estenosis de vasos, esófago, tráquea o bronquios⁽⁶⁾. Esofagograma, broncoscopia, esofagoscopia y diferentes técnicas de radiología vascular son útiles para evaluar posibles estenosis. Para el estudio histológico y microbiológico puede ser necesaria una biopsia por mediastinoscopia, mediastinotomía e incluso por toracotomía. Los estudios de sensibilidad cutánea a micobacterias y hongos, y los estudios de fijación del complemento para histoplasmosis, blastomicosis o coccidiomicosis, aunque no concluyentes, pueden orientar el diagnóstico. Ante una causa infecciosa específica se indicarán los antibióticos adecuados, pero están cuestionadas la antibioterapia y corticoterapia empíricas⁽¹⁶⁾. El tratamiento quirúrgico de las mediastinitis crónicas incluye la resección total o parcial de la lesión, liberando estructuras comprometidas o, en su defecto, la realización de cortocircuitos quirúrgicos, de dilataciones periódicas o la colocación de prótesis endoluminales.

CIRUGÍA DE LA MIASTENIA GRAVIS (MG)

Estudios retrospectivos han demostrado que con gran frecuencia los pacientes

con MG mejoran o se curan tras una timectomía, pero no ha sido todavía demostrado por un ensayo prospectivo randomizado. Por ello hay controversia de cuándo debe hacerse la timectomía e incluso si debe realizarse en la MG sin timoma, sin llegar a un acuerdo respecto a las ventajas de la timectomía en relación con la edad, sexo o duración de la enfermedad⁽¹⁷⁾. El abordaje estándar para la timectomía es la esternotomía media, total o parcial. Otras vías de abordaje son la transcervical y la videotoracoscopia (VATS), uni o bilateral, con o sin cervicotomía. La *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) ordena estos abordajes según sea la resección básica de sólo la glándula tímica o extendida incluyendo la grasa mediastínica (Tabla 2). Las timectomías extendidas resecan mayor cantidad de tejido tímico y obtienen mejores resultados que las timectomías básicas. Los abordajes mínimamente invasivos tienen la ventaja de la menor agresividad con resultados más estéticos. No se ha demostrado que una técnica sea superior a otra y solamente el cirujano debe estar convencido de la importancia de la resección completa del tejido tímico para conseguir los mejores resultados.

La presencia de un timoma asociado a MG siempre es indicación quirúrgica. El abordaje estándar es la esternotomía media, pero en timomas de pequeño tamaño, hasta 4 cm, cada vez más se están empleando tanto la vía cervical como la VATS, siempre con la convicción de que se debe reconvertir en esternotomía completa de inmediato, ya sea por seguridad o si se piensa que la resección es incompleta.

Técnica quirúrgica

Timectomía transcervical

A través de una cervicotomía se realiza, en la timectomía básica, una resección intracapsular de la glándula tímica exclusivamente. En la extendida con ayuda de un

TABLA 2. Clasificación de las vías de abordaje de la MG según la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA).

T-1	Timectomía transcervical (TTC) (a) Básica (b) Extendida
T-2	Timectomía videotorascópica (a) Clásica (VATT) (b) Extendida (VATET)
T-3	Timectomía transesternal (TTE) (a) Estándar (b) Extendida
T-4	Timectomía transcervical y transesternal

retractor del manubrio esternal se reseca también la grasa mediastínica al disecar por vía extracapsular⁽¹⁸⁾. En ocasiones se amplía la incisión con una esternotomía parcial superior.

Timectomía transesternal

Por esternotomía total o parcial se reseca el timo y una cantidad variable de grasa mediastínica, dependiendo de la extensión de la resección. En la variante “máxima” descrita por Jaretzki se añade una cervicotomía para la extirpación del tejido graso cervical⁽¹⁹⁾. La disección torácica se realiza de nervio frénico de un lado a nervio frénico del otro.

Abordaje por videotorascopia (VATS)

La técnica clásica es la VATS unilateral, derecha o izquierda, reseca timo y la mayor cantidad posible de grasa mediastínica. Algunos añaden insuflación de CO₂ para aumentar el campo quirúrgico y facilitar las maniobras. La extendida o *Video Assisted Thoracic Extended Thymectomy* (VATET), descrita por Novellino, emplea un abordaje bilateral más la cervicotomía para la resección de los polos cervicales y la grasa pretraqueal y, por donde, introduce un retractor esternal⁽²⁰⁾ (Fig. 5). Algunos autores realizan un VATET con abordaje in-



FIGURA 5. Retractor esternal de Novellino.

frasternal o suprae infraesternal⁽²¹⁾ y cada vez más se utiliza la robótica en estas técnicas de VATS⁽²²⁾.

Ningún estudio ha demostrado que una técnica sea superior a otra en resultados, por lo que en principio son preferibles las técnicas mínimamente invasivas con las ventajas de menos dolor, menos trauma torácico, menor estancia postoperatoria y estéticas.

Preparación preoperatoria

Los cuidados preoperatorios, junto al manejo anestésico y el tratamiento postoperatorio, consiguen que la morbilidad de la timectomía sea mínima. Por tanto, es fundamental el tratamiento pre y postoperatorio del neurólogo y anestesista. La mayoría de los pacientes siguen en el postoperatorio con la misma dosis de su medicación anticolinesterasa. La dosis de corticoides debe ser la menor posible durante la cirugía y es decisión del neurólogo si se

requiere una inmunosupresión o una plasmaféresis. Hoy en día, gracias a esta preparación, son muy raras las crisis colinérgicas y miasténicas que se veían hace años así como la necesidad de realizar una traqueotomía.

En el estudio preoperatorio es fundamental la práctica de una TC torácica para descartar la presencia de un timoma. Las pruebas de función respiratoria nos muestran cuál es la capacidad vital forzada del paciente y nos sirve como base para las mediciones en el postoperatorio. Una CVF menor de 2 litros es indicación de plasmaféresis para evitar en el postoperatorio inmediato la dependencia de la ventilación mecánica, así como los que tienen síntomas generalizados, dificultad respiratoria o síntomas bulbares⁽²³⁾. Durante la anestesia suelen evitarse los bloqueantes neuromusculares. La mayoría de los pacientes presentan un postoperatorio sin complicaciones y son extubados al final de la cirugía. El alta hospitalaria suele producirse a los 3-5 días tras una esternotomía o una VATS. Por vía cervical se puede dar el alta a las 6 horas de la cirugía tras comprobación radiológica de la reexpansión pulmonar⁽²³⁾.

Resultados

No debe esperarse un beneficio inmediato después de la timectomía, mejorando los resultados con el paso de los años, siendo superiores transcurridos diez años que cinco. En general se consigue la remisión completa estable en el 40% de los casos, con un 25 a 50% de pacientes que a los 5 años no necesitan medicación. La mejoría, es decir, que mejora de los síntomas o se necesita menos medicación, es del 80-90%⁽²³⁾.

La presencia de un timoma añadido a la MG empeora el pronóstico, aunque el tumor suele diagnosticarse antes al descubrirlo en el estudio de la MG. También dependerá de si el timoma es medular o cortical, éste con peor pronóstico.

QUISTES Y TUMORES DEL MEDIASTINO

Desde el punto de vista conceptual quedan excluidos dentro del grupo propiamente dicho de los tumores del mediastino todos aquellos tumores originados en los órganos de paso (tráquea, esófago, grandes vasos, etc.) (Tabla 3).

El mediastino anterior representa el espacio anatómico más comúnmente afecto por patología tumoral, siendo los timomas, tumores de células germinales y bocios endotorácicos, los tumores más frecuentes.

Los timomas son unos tumores formados a expensas de la glándula tímica en las primeras edades de la vida o de restos atróficos del timo después de la juventud. Se asocia en un 30-40% a miastenia gravis, enfermedad con unas características muy singulares. El diagnóstico de los timomas se basa en el estudio radiológico, fundamentalmente en la TC torácica (Fig. 6) y debemos llegar a un diagnóstico histológico de certeza, habitualmente por mediastinotomía anterior, previo a cualquier intento terapéutico, para diferenciarlos de otros tumores similares no susceptibles de cirugía (linfomas, fundamentalmente). Muchos casos de timomas, incluso muy grandes, son asintomáticos, siendo descubiertos en pacientes jóvenes de una manera casual. En otros casos tiene un debut típico, como un síndrome de vena cava superior con todo su cortejo sintomático, exigiendo un diagnóstico rápido para instaurar un tratamiento lo antes posible.

La clasificación más aceptada por la mayoría de los grupos es la de Masaoka, según la cual el estadio I corresponde a las tumoraciones bien encapsuladas y que respetan por completo la cápsula. En el estadio II existe invasión de la cápsula, mientras que en el estadio III ya existe invasión de los órganos de vecindad (pulmón, pericardio, vena cava superior, nervio frénico).

TABLA 3. Localización habitual de los tumores del mediastino.

Mediastino anterior

Timomas
Tumores células germinales
Bocios endotorácicos

Mediastino medio

Linfomas
Quistes pleuropericárdicos
Quistes broncogénicos
Quistes esofágicos

Mediastino posterior

Neurinomas

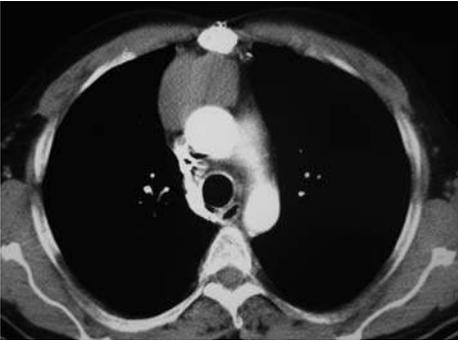


FIGURA 6. Timoma localizado en mediastino anterior.

co, etc.). El estadio IV queda delimitado para los timomas con metástasis a distancia y se salen del contexto del tratamiento quirúrgico.

El tratamiento de los timomas es quirúrgico, habitualmente tras abordaje por estenotomía media para un mejor control de los grandes vasos, si bien algunos autores prefieren un abordaje mediante toracotomía o cirugía mínimamente invasiva. En los estadios II deberemos asociar siempre radioterapia para evitar las recidivas locales por la presencia de invasiones microscópicas extracapsulares. En los estadios III el cirujano debe actuar muchas veces tras quimioterapia-radioterapia de induc-

ción, debiéndose asociar a resección de los órganos invadidos: pericardio, segmentectomía anterior de ambos lóbulos superiores pulmonares o resección del nervio frénico o de la vena cava superior con clampaje lateral en algunos casos y reconstrucción posterior o bien clampaje término-terminal y colocación de prótesis en otros casos⁽²⁴⁾.

Los tumores de células germinales representan unas tumoraciones muy típicas en el mediastino anterior al debutar en ocasiones mediante tricóptisis o eliminación de pelos por la tráquea al perforarse el tumor en la vía aérea^(25,26). Es muy típico su diagnóstico radiológico por la presencia de calcificaciones y/o osificaciones del material del que están formados. Si no se resecan pueden llegar a malignizarse y existen todas las variantes histopatológicas posibles malignas, según el tejido del que deriven, y en los cuales los marcadores tumorales tienen una gran importancia diagnóstica y pronóstica (Tabla 4)⁽²⁷⁾.

Los bocios endotorácicos, patología muy frecuente hace unos años en nuestro país, representan la tercera patología tumoral a tener en cuenta en el mediastino anterior. Deberemos diferenciar en primer lugar los bocios endotorácicos de origen siempre cervical y con una prolongación importante en el mediastino anterior que pueden llegar a producir compromiso respiratorio importante y en los cuales el abordaje quirúrgico debe comenzar siempre con cervicotomía, asociada en ocasiones a esternotomía media parcial o total. De otra parte tenemos los bocios aberrantes o ectópicos, sin conexión con la glándula tiroidea cervical y en los cuales el abordaje quirúrgico se realiza habitualmente mediante toracotomía.

En el mediastino medio, nos vamos a encontrar fundamentalmente quistes broncogénicos, quistes pleuropericárdicos o quistes esofágicos, según el epitelio que los recubre y que a veces llegan a ser muy

TABLA 4. Tumores de células germinales.

Benignos:
Quiistes dermoides
Teratomas benignos
Malignos:
Seminomas
No seminomas
- Carcinomas embrionarios (alfa-fetoproteína)
- Coriocarcinomas (beta-HCG)
- Tumores del seno endodérmico
- Teratomas malignos

grandes y se terminan perforando en la tráquea o en el esófago. Un apartado muy característico de los tumores del mediastino medio corresponde a los linfomas hodgkin o no-Hodgkin y es muy frecuente que otros especialistas contacten con nosotros para realizar alguna técnica diagnóstica a este nivel (mediastinoscopia, mediastinotomía, toracoscopia). En otras ocasiones el diagnóstico termina siendo una tuberculosis fundamentalmente en población inmigrante o bien sarcoidosis en otros casos.

El sulcus paravertebral o mediastino posterior representa un espacio muy típico en el cual los tumores de origen nervioso son los más frecuentes. Así los neurinomas con sus diferentes variantes son los tumores habituales del mediastino posterior, que en ocasiones llegan a malignizarse y no permiten su resección completa^(28,29).

Los neurinomas muchas veces son asintomáticos y son descubiertos de una manera casual en un estudio radiológico practicado por otro motivo. Aquí, tanto la TC como la RNM son imprescindibles para estudiar bien el pedículo y el agujero de conjunción con el cuerpo vertebral, valorando la ausencia o presencia de patología a dicho nivel. En estos últimos casos en los cuales existan lesiones en reloj de arena con componente intraespinal se impone

TABLA 5. Neurinomas.

- Nervios periféricos: neurofibroma, neurilemoma, neurosarcoma
- Ganglios simpáticos: ganglioneuroblastoma, neuroblastoma
- Tejido paragangliar: paraganglioma

un abordaje conjunto entre cirujanos torácicos y neurocirujanos para conseguir un tratamiento correcto y seguro de estas patologías, evitando lesiones medulares (Tabla 5).

La cirugía videotoroscópica asistida se impone hoy en día en el manejo de los neurinomas y son muchos los grupos que tienen una amplia experiencia, consiguiendo una menor morbilidad, con una estancia media mucho más corta y una tolerancia mucho mejor por parte del paciente, frente a la cirugía tradicional abierta, más dolorosa, con mayor riesgo de infección y con unas estancias medias indudablemente más prolongadas⁽³⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Primary lesions of the mediastinum and their investigation and treatment. Shields TW. En *General Thoracic Surgery*. Thomas W. Shields, cuarta edición, cap. 133, p. 1724-1769. Williams & Wilkins, Filadelfia 1994.
2. Surgery for invasive primary mediastinal tumors. Bacha EA, Chapelier AR, Macchiarini P, Fadel E, Dartevelle PG. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66: 234-9.
3. Superior vena cava resection for lung and mediastinal malignancies: a single-center experience with 70 cases. Spaggiari L, Leo F, Veronesi G, Solli P, Galetta D, Tatani B, Petrella F, Radice D. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83: 223-9; discussion 229-30.
4. Tumores mediastínicos. Pajés C, Arrabal R, Benítez A, Fernández Bermúdez JL. En *Manual de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR*, cap. 105, p. 1779-1796. Editores Médicos S.A., Madrid, 1998.
5. Resection of posterior mediastinal tumors. Kern JA, Daniel TM. En *Mastery of Cardiot-*

- horacic Surgery. Larry R Kaiser, Irving L Kron, Thomas L Spray. Primera edición. Cap. 12, p. 112-122. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998.
6. Eklund AM, Lyytikäinen O, Klemets P, Huotari K, Anntila VJ, Werkkala KA, Valtonen M. Mediastinitis after more than 10,000 cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1784-9.
 7. Akman C, Kantarci F, Urger E, Oz B. Imaging in mediastinitis: a systematic review based on aetiology. *Clin Radiol* 2004; 59:573-85.
 8. Sjogren J, Malmström J, Gustafsson R, Inge-mansson R. Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 898-905.
 9. Robicsek F. Postoperative sterno-mediastinitis. *Am Surg* 2000; 66: 184-92.
 10. Bladergroen MR, Lowe JE, Postlethwait RW. Diagnosis and recommended management of esophageal perforation and rupture. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 235-9.
 11. Cameron JL, Kieffer RF, Hendrix TR, Mehigan DG, Baker RR. Selective nonoperative management of contained intrathoracic esophageal disruptions. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 346-50.
 12. Estrera AS, Landay MJ, Grisham JM, Sinn DP, Platt MR. Descending necrotizing mediastinitis. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 157: 545-52.
 13. Papalia E, Rena O, Oliaro A, Cavallo A, Giobbe R, Casadio C, Maggi G, Mancuso M. Descending necrotizing mediastinitis: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 739-42.
 14. González-Aragonese F, Moreno N, Orusco E, Vázquez JC, Peña E, Folqué E. Mediastinitis descendente necrosante de origen orofaríngeo. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 394-6.
 15. Goodwin RA, Owens FT, Snell JD, Hubbard WW, Buchanan RD, Terry RT, Des Pérez RM. Mediastinal fibrosis complicating healed primary histoplasmosis and tuberculosis. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51: 227-46.
 16. Urschel HC Jr, Razzuk MA, Netto GJM, Disiere J, Chung SY. Sclerosing mediastinitis: improved management with histoplasmosis titer and ketoconazole. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 215-21.
 17. Sonett JR, Jaretzki A 3rd. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1132: 315-28.
 18. Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson FG, et al: An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 242-247.
 19. Jaretzki III A, Penn AS, Younger DS, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis: Results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 747-757.
 20. Novellino L, Longoni M, Spinelli L, Andretta M, Cozzi M, Faillace G, Vitellaro M, De Benedetti D, Pezzuoli. "Extended" thymectomy, without sternotomy, performed by cervicotomy and thoracoscopic technique in the treatment of myasthenia gravis. *Int Surg* 1994; 79: 378-81.
 21. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic "maximal" thymectomy-operative technique and early results. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78: 404-9; discussion 409-10.
 22. Augustin F, Schmid T, Sieb M, Lucciarini P, Bodner J. Video-assisted thoracoscopic surgery versus robotic-assisted thoracoscopic surgery thymectomy. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: S768-71.
 23. Singhal S, Kaiser LR. Thymectomy Surgical Techniques. En: Pearson' Thoracic and Esophageal Surgery, 3rd ed. Ed. Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEM, Luketich JD, Rice TW. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2008. p. 1549-1561.
 24. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 673-84.
 25. Jones LM, Bradshaw DA. Images in clinical medicine. Benign mediastinal teratoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 841.
 26. Díaz Muñoz VM, Khosravi P, Hernández Marín B, Encinas S, Arranz JA, Pérez Manga G. Mediastinal germ-cell tumours. *Ann Med Interna* 2008; 25: 241-3.
 27. Tanabe T, Yasuo M, Tsushima K, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M, Koizumi T, Fujimoto K, Yamazaki Y, Hirose Y, Hamano H, Sakurai A, Kubo K. Mediastinal seminoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type I. *Intern Med* 2008; 47: 1615-9.

28. Tanimura S, Saito Y, Honma K, Koizumi K. A surgical case of giant malignant mesenchymoma in the posterior mediastinum that recurred in the bilateral mediastinum. *J Nippon Med Sch* 2008; 75: 212-5.
29. Cassivi SD, Allen MS, Vanderwaerdt GD, Ewoldt LL, Cordes ME, Wigle DA, Nichols FC, Pairolero PC, Deschamps C. Mediastinal paragangliomas: The Mayo Clinic Experience. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 946-51.
30. Suemitsu R, Matsuzawa H, Yamaguchi M, Takeo S. Dumbbell-shaped mediastinal neurogenic tumor forming a string-of-beads structure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 522-3.

