

Medicina respiratoria



Medicina respiratoria

Director:

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

Secretario de Redacción:

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

Consejo Editorial:

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

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

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

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

M. PERPIÑÁ TORDERA
Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario y Politecnico La Fe.
Profesor Asociado. Universidad de Valencia.

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

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

* EDITA: Neumología y Salud, S.L.
Condes de Aragón, 14, 10.º B. 50009 Zaragoza
www.neumologiaysalud.es

ISSN: 1889-1535.

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

NOVIEMBRE 2016. Vol. 9 N.º 3

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

índice

5	Editorial
7	Errores en terapia inhalada ANA PUEYO BASTIDA
17	Enfermedad por reflujo gastroesofágico y patología respiratoria MIGUEL PERPIÑÁ TORDERA
29	Afinando el Sistema Inmune en la inmunoterapia antitumoral (ITAT) para tratar el cáncer ANA BORONAT E. AZUCENA GONZÁLEZ-NAVARRO MANEL JUAN
41	Corticoides inhalados y óxido nítrico exhalado en el tratamiento de la tos crónica ANNA FERRER FRANCO
51	Criobiopsia pulmonar transbronquial: procedimiento e indicaciones VIRGINIA PAJARES ALFONS TORREGO
61	Relación entre ansiedad y depresión en pacientes con asma bronquial AMPARO SANZ CABRERA FRANCISCA LOURDES MÁRQUEZ PÉREZ JACINTO HERNÁNDEZ BORGE
71	AUTOEVALUACIÓN
74	RESPUESTAS
75	INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

editorial

La vía inhalatoria es la preferente para la medicación de asmáticos y enfermos con EPOC. Su uso incorrecto tiene negativas y demostradas implicaciones para dichos enfermos pues el efecto de los fármacos depende de, entre otros factores, la cantidad que llega al pulmón. La cantidad es determinada por la dosis proporcionada por el inhalador y la maniobra inhalatoria del paciente. Los problemas de los pacientes con dicha maniobra se pusieron de manifiesto desde muy poco después de aparecer los inhaladores portátiles a finales de los años 60 del pasado siglo, y también desde entonces hubo intentos de resolverlos. Pero lo cierto es que su persistencia en la actualidad obliga a renovar esfuerzos y buscar soluciones. La **Dra. Ana Pueyo**, neumóloga del Hospital Univ. de Burgos pasa revista en el presente número a la situación actual, *los recursos técnicos disponibles y los pasos a seguir para mejora la situación*.

La enfermedad por reflujo gastro-esofágico tiene una prevalencia alta, del 15%, en nuestro país. Sus características y relación con diversos problemas respiratorios son expuestos con su acostumbrado rigor por el **Dr. Miguel Perpiñá**, neumólogo del Hospital La Fe de Valencia. Como es su costumbre, tras revisar brillantemente dicha patología nos deja inquietos y con más preguntas de las que teníamos, lo cual es muy estimulante.

Como un ejemplo excelente de la justificación y de por donde va a ir la iniciativa denominada Medicina de Precisión, los **Dres. Boronat, González-Navarro y Juan** del Servicio de Inmunología del Hospital Clinic-IDIBAPS-UB de Barcelona describen los *esfuerzos y estrategias para aumentar la precisión y eficacia de la inmunoterapia antitumoral, sus resultados y nuevos enfoques*. La información es compleja para el no iniciado pero, después de decenios frustrantes, parece indicar que las expectativas son altamente prometedoras.

La **Dra. Anna Ferrer**, alergóloga del Hospital de Llíria, en Valencia, presenta el problema del *tratamiento de la tos crónica, analiza el esquema convencional recomendado por las guías de práctica y el posible valor predictivo de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado*. Los estudios analizados hablan a favor de la posible utilidad del tratamiento con corticoide en un porcentaje amplio de pacientes con tos crónica inhalado, y para reducir los efectos nocivos del posible uso prolongado de corticoides se inclinaría por el corticoide inhalado. Si pue-

de excluirse la naturaleza asmática de la tos, la determinación del óxido nítrico dejaría de ser útil para predecir el efecto del tratamiento con corticoide y, en la práctica, lo más positivo sería el tratamiento empírico, escalonado, recomendado por las guías de práctica.

Los **Dres. Pajares y Torrego** del Hospital Sta. Creu i Sant Pau de Barcelona presentan su experiencia con la *criobiopsia transbronquial*. Describen la técnica y analizan la extensión de su posible utilidad al estudio y valoración de enfermedades pulmonares difusas, situaciones de inmunodepresión, de ventilación mecánica y en el seguimiento del paciente con trasplante pulmonar, sus complicaciones y contraindicaciones. En el haber de este nuevo procedimiento está, según los autores, el logro un mayor número de diagnósticos histológicos.

Las implicaciones de la *coexistencia de ansiedad y depresión con el asma*, su frecuencia y las posibles interrelaciones entre estos procesos son abordadas por la **Dra. Amparo Sanz**, neumóloga de Hospital Infanta Cristina de Badajoz. Tras una visión general y de los datos cuantitativos de esta coexistencia, su trabajo se centra en las repercusiones y actuación que la atención clínica requiere en estos pacientes afectados.

A la vista de la diversidad y el interés clínico de los temas tratados parece sensato concluir que el presente número de Medicina Respiratoria será del interés de muchos de sus lectores.

Dr. Joaquín Sanchis

Errores en terapia inhalada

ANA PUEYO BASTIDA

Servicio de Neumología.
Hospital Universitario de Burgos.

anapueyo@einb.net

RESUMEN

La terapia inhalada ofrece resultados insatisfactorios, tanto en la utilización de lo prescrito, como en la técnica de inhalación. Los distintos trabajos con dispositivos de polvo seco (DPI) y cartuchos presurizados (pMDI), con y sin cámara espaciadora, muestran resultados no homogéneos. Entre los errores cometidos por el paciente cabe destacar la carga del dispositivo, no exhalar fuera del mismo, no realizar correctamente la maniobra de inspiración. La errónea utilización de inhaladores también incluye la mala adherencia, explorada con tests recientemente validados. Todo ello se ha correlacionado con mal control de las enfermedades obstructivas. Se ha explorado también qué factores pueden asociarse con cometer errores; se incluyen edad, condiciones socioambientales, y características del dispositivo, con resultados variables. Los puntos considerados clave en terapia inhalada se han estudiado de acuerdo a la evidencia científica para determinar la importancia real de los errores cometidos.

Un dato que se recoge en la mayoría de trabajos es la importancia de la labor de los sanitarios en la educación y mejora de la adherencia terapéutica. En un intento de mejorar las carencias existentes, se indican los conocimientos que el sanitario debe tener, y lo que debe transmitir al paciente acerca del uso de sus inhaladores.

Palabras clave: inhaladores, errores, técnica inhalatoria, educación paciente.

Introducción

La terapia inhalada como tratamiento del asma y la EPOC tiene notables ventajas, fundamentalmente la menor dosis sistémica y la mayor rapidez de acción. Sin embargo, requiere la colaboración del paciente para su uso, y la enseñanza por parte de los sanitarios. Es sabido que una elevada proporción de pacientes no usa adecuadamente los dispositivos prescritos, sin que este hecho se haya modificado en décadas¹. La incorrecta utilización de esta terapia se

ha asociado con mal control del asma, mala evolución de la EPOC, y aumento en el consumo de recursos. En ocasiones, los propios sanitarios desconocen la técnica correcta de inhalación o tienen falsas creencias que impiden modificar actitudes. El entrenamiento de pacientes y cuidadores en la preparación y utilización del dispositivo es esencial para conseguir un aceptable depósito del fármaco en el pulmón. En los últimos años diversos trabajos recogen errores, factores relacionados y propuestas de corrección.

Principales errores en el uso de inhaladores

Al revisar los trabajos recogidos en la literatura se aprecia divergencia en los listados de pasos que los autores consideran necesarios para una correcta técnica, que además son específicos para cada dispositivo. Por otra parte, la puntuación que se da a esos pasos también difiere entre los estudios. Ello dificulta una valoración homogénea, y contribuye a la gran dispersión de resultados reflejados.

El número de escalones o pasos es variable; algunos trabajos consideran 24 para Turbuhaler y 16 para Accuhaler, mientras otros difieren (3-14 para Turbuhaler, 3-13 para Accuhaler). En general, todos los listados incluyen la retirada de la tapa, maniobras de carga y de inhalación. Sólo la mitad de las listas recogen la exhalación previa, y algunos no mencionan siquiera la velocidad de la inhalación, o la apnea posterior. Muy pocos trabajos recogen no enjuagarse tras la inhalación como un error a destacar. Lo mismo ocurre con el cebado (disparar el pMDI 2-3 veces al aire antes del primer uso)^{1,2}.

Los escalones o pasos más frecuentemente recogidos en los listados para realizar una correcta técnica de inhalación con los dispositivos de polvo seco y los cartuchos presuri-

zados (pMDI) quedan recogidos en la tabla I. En general, se considera **error crítico** o esencial aquél que dificulta o impide que la medicación administrada alcance el pulmón.

La tabla II muestra los errores que generalmente repiten los pacientes en los diferentes trabajos revisados. Se señalan, además, aquellos que la mayoría de los autores señalan como errores críticos al utilizar pMDI: fallo al retirar la tapa, activación frente a los dientes, labios o lengua, activar el cartucho tras haber finalizado la inspiración, detener la inhalación inmediatamente tras la activación, inspirar por la nariz. Con el inhalador de polvo seco, los errores más frecuentes considerados críticos son: fallo al cargar (no retirar la tapa, ó introducir la cápsula), fallo al preparar (poner el dispositivo inclinado), no sellar los labios durante la inhalación, inhalar por la nariz, no realizar una inhalación profunda y rápida. Otros errores frecuentemente observados, aunque no considerados críticos, son: exhalar dentro del dispositivo, terminar la inhalación de forma prematura sin llegar a TLC, no realizar apnea postinhalación y no comprobar si la cápsula, en su caso, contiene o no medicación residual^{1,2,3}.

En una revisión de la literatura, Lavorini et al encontraron que entre 4 y 94% de los pacientes (adultos ó niños con asma ó EPOC) utilizan mal los dispositivos de polvo seco,

pMDI	DPI
<ul style="list-style-type: none"> • Retirar la tapa • Agitar (suspensiones) • Exhalar fuera del dispositivo • Inhalador vertical durante el disparo • Una única actuación por inhalación • Colocar pieza bucal entre los labios y sobre la lengua • Activar en la primera mitad de la inhalación • Respirar fuerte y lento, y continuar hasta capacidad pulmonar total • Inhalar por la boca • Apnea posterior 	<ul style="list-style-type: none"> • Retirar la tapa • Insertar cápsula correctamente • Perforar cápsula • Cargar la dosis • Mantener dispositivo vertical • Exhalar fuera del dispositivo • Inhalar lento y profundo • Inhalar por boca • Colocar la pieza dental entre los dientes • Apnea • Controlar si la cápsula está perforada y sin medicación

Tabla I: Pasos a seguir al utilizar dispositivos de inhalación

pMDI	DPI
<ul style="list-style-type: none"> • Error al retirar la tapa *** • No agitar • No exhalar antes de la inhalación • No mantener el inhalador en posición vertical • Varias actuaciones para una única inhalación • Actuación frente a dientes, labios o lengua *** • Actuación en la segunda mitad de la inspiración • Activación después del final de la inhalación *** • Detener la inhalación inmediatamente tras activar *** • Inhalación rápida • Inhalar por la nariz *** • No apnea, o muy breve <p>*** errores críticos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Error al retirar la tapa *** • Error al cargar (cápsula, giro, cierre y apertura completa de tapa...) *** • Dispositivo inclinado al preparar • No sellar los labios • Inhalación por nariz • No inspirar de forma profunda y rápida*** • Terminar la inhalación de forma prematura • Exhalar dentro del dispositivo • No realizar apnea posterior

Tabla II: Principales errores detectados en la utilización de inhaladores

incluyendo todos los disponibles en el mercado en ese momento. Los errores más frecuentemente cometidos fueron: fallo en exhalar antes de la inhalación, fallo en realizar apnea después de la inhalación, posición incorrecta del inhalador, secuencia incorrecta de rotación, y fallo en realizar la inhalación de forma rápida y profunda⁴. Algunos autores diferencian entre errores de habilidad y no de habilidad. Estos últimos requerirían únicamente información detallada, mientras que los primeros necesitan obligatoriamente entrenamiento en su ejecución (p. ej. la forma de inhalar fuerte y profundo)².

Los resultados no han sido homogéneos a la hora de determinar si el uso de uno u otro tipo de dispositivo aumenta el número de errores críticos cometidos. Aunque la utilización de polvo seco evita errores de coordinación, sorprende el elevado número de fallos que siguen cometiéndose durante su utilización. Así, un estudio llevado a cabo mediante visualización repetida de un vídeo grabado a los pacientes mostrando su destreza en el uso del dispositivo demuestra que el 40% de los pacientes comete al menos un error crítico⁵. La comparación entre 6 dispositivos de polvo seco diferentes demuestra que se comete menor número de errores con los dispositivos de polvo seco precargados. El 81% de

los usuarios de pMDI cometieron errores, descendiendo al 47% si se usaba cámara espaciadora.

En otro estudio llevado a cabo para comprobar si repetir visitas disminuía errores, los autores encuentran que el fallo más común con los inhaladores de polvo seco consistió en no inhalar tan fuerte y rápido como sea posible, y en no seguir inhalando hasta que los pulmones están llenos. Asimismo, se describe que un porcentaje no desdeñable de pacientes exhala a través del dispositivo⁶. Por último cabe destacar la falta de acuerdo al considerar el periodo necesario de apnea post-inhalación, que varía entre 5 y 10 sg. según los autores².

La utilización de cámaras espaciadoras, aunque evita la necesidad de coordinación y disminuye el depósito orofaríngeo del fármaco, no está exenta de dificultades y errores en su utilización. En algunos colectivos, sobre todo ancianos, la necesidad de un correcto ensamblaje del inhalador con la cámara, y la carga de varios disparos del cartucho para una única inhalación son problemas observados con relativa frecuencia⁷. Hay que recordar que la carga electrostática de la cámara puede suponer una dificultad añadida para un adecuado depósito del fármaco en la vía aérea.

Algunos autores han intentado extraer conclusiones a la vista de la discordancia de datos de los estudios publicados. Así, merece la pena destacar el trabajo de Sanchis et al.¹. Realiza un metaanálisis de los estudios que recogen la observación directa de la técnica de inhalación por personal entrenado a lo largo de los últimos 40 años. Analiza un total de 144 artículos que incluyen a pacientes con EPOC y asma, adultos y niños, y divide los 40 años de observación en dos periodos de 20 años. Se extraen datos muy interesantes, encontrando que sólo el 31% de los pacientes realiza la técnica de forma correcta, 31% incorrecta y 41% aceptable. Los errores se cometen tanto con pMDI como con polvo seco. Con estos últimos, los más frecuentes son una incorrecta preparación del dispositivo (29%), no espirar de forma completa antes de la inhalación (46%), y no realizar apnea post inhalación (37%). Con cartucho presurizado también se comete incluso un mayor porcentaje de errores, siendo los más frecuentes los relacionados con la coordinación de activación-inhalación (45%), velocidad o profundidad de la inhalación (44%), y no realizar apnea post inhalación (46%). El uso de cámaras espaciadoras también se analizaba en el artículo. Sus diferentes características técnicas y la utilización por grupos más específicos (niños, ancianos, pacientes con obstrucción más grave) hace más difícil extraer conclusiones. En cualquier caso, se comprobaba asimismo un elevado número de errores al utilizar pMDI con cámaras. Lo más preocupante de lo observado es que cuando se comparan los dos periodos de 20 años, no se encuentra que los resultados hayan mejorado, a pesar de nuevos dispositivos o moléculas.

Principales factores relacionados con el mal uso de los inhaladores

El buen o mal uso de los inhaladores depende fundamentalmente de tres factores: el dispositivo, el paciente y el médico/enfermero. En los diversos trabajos llevados a cabo, ya sea con esta finalidad o como objetivo secundario, se repiten los mismos datos relacionados con mala utilización (técnica, adherencia...). Los factores relacionados se recogen a continuación, y quedan reflejados en la tabla III.

Edad: En Perú, en 387 pacientes que utilizaban pMDI, de los cuales 167 tenían más de 60 años, encuentran más del

80% de técnica incorrecta. Se comprobó relación entre edad y errores cometidos, siendo los adultos jóvenes los que cometían mayor número de errores⁸. Otros estudios no han encontrado esta relación, centrando el problema de la edad en la destreza en la utilización, por la patología locomotora asociada a la edad.

En cuanto a los factores socioambientales, algunos datos recogidos añaden información interesante. Así, en un estudio llevado a cabo en Brasil, el ser viudo se asoció a una técnica incorrecta. Además, en el mismo trabajo, otros factores asociados fueron usar pMDI, bajo nivel social y la presencia de comorbilidades⁹.

Westerik et al. encuentran relación entre obesidad, sexo femenino, y falta de revisión de la técnica en el año previo¹⁰. Por el contrario, otros autores recogen tendencia a menor número de errores entre las mujeres³.

Por parte de los sanitarios:

- Falta de enseñanza inicial
- Falta de adiestramiento práctico
- Falta de recordatorio de lo enseñado
- Escaso conocimiento por parte del sanitario

Por parte del paciente:

- Edad
- Sexo
- Obesidad
- Situación sociofamiliar

Factores relacionados con el dispositivo:

- Pasos necesarios para una técnica correcta
- Resistencia del dispositivo
- Necesidad de recarga
- Sensibilidad a la humedad
- Portabilidad

Tabla III: Factores asociados con los errores cometidos al utilizar inhaladores

Entre las características del dispositivo que conducen a errores, se recogía previamente la falta de contador de dosis, lo que se va corrigiendo en los nuevos modelos. En cuanto a las condiciones ambientales, se sabe que los DPI son especialmente sensibles a la humedad. Accuhaler, Spiromax pueden reunir mejores condiciones por la forma de conservación en alveolos. Sin embargo, si el problema de humedad se debe a soplar dentro del dispositivo, todos son sensibles por igual. Algunos trabajos encuentran mejores resultados en la utilización de cartucho activado por la inspiración, entre pacientes de mayor edad⁷.

Lavorini et al. revisando las series de la literatura encuentran que hasta el 25% de pacientes que utilizaban mal los inhaladores de polvo seco no habían recibido ninguna instrucción verbal al respecto. Entre los que sí la habían recibido, la calidad y duración de la instrucción no fue adecuada, y no hubo tampoco refuerzo en las visitas de seguimiento⁴. La falta de enseñanza, de repetición del adiestramiento, de ajuste de dispositivos a las características del paciente, son hallazgos que se recogen en la mayoría de los trabajos que exploran el mal uso de los inhaladores. En estudios dirigidos a este fin, se ha comprobado una falta de conocimiento del uso correcto de los pMDIs entre los sanitarios, con peores resultados para médicos generales e internistas que para neumólogos. Los pacientes correspondientes a los 3 grupos mostraban resultados similares⁷.

Consecuencias reales del mal uso de los inhaladores

Tanto el mal uso de los dispositivos de polvo seco como el cartucho presurizado han mostrado correlación con mal control del asma. En casi 4.000 pacientes asmáticos revisados en atención primaria se comprobó un peor control de asma entre los que reciben pMDI sin cámara o/y necesidad de ciclos de esteroides orales más frecuentes en el último año. Cuando se evaluaba a los que utilizaban corticoide como medicación de control, los que usaban dispositivo activado por la inspiración, o los que utilizaron cámara espaciadora, presentaron mejor control según la definición de GINA¹¹. Actualmente sabemos que el mal control o los malos resultados clínicos pueden relacionarse en gran medida con mala adherencia asociada.

Cada uno de los errores por separado puede tener un menor peso de lo previamente considerado. En este sentido, resulta muy interesante el recientemente publicado trabajo del grupo ADMIT donde se valora, a la vista de las pruebas científicas, qué trascendencia tienen cada una de los aspectos considerados básicos en terapia inhalada. De esta forma, los sanitarios podemos centrar el esfuerzo en corregir aquellos errores que dificultan la acción de los fármacos administrados. En esta revisión crítica se señalan 10 puntos clave que comienzan por la necesidad de agitar el inhalador. Algunos se mencionan aquí. Así, comenzando por los propelentes utilizados, la conclusión de lo publicado en la literatura es que los nuevos pMDI con propelentes hidrofluoroalcanos (HFA) que lleven el fármaco en disolución no necesitan agitarse; no obstante, dado que frecuentemente el prescriptor no sabe cuál contiene el fármaco en disolución y cuál en suspensión, por el momento es más prudente seguir indicando agitar el pMDI previamente a su uso¹². Los de polvo seco no deben agitarse en ningún caso. Otro punto valorado es la cámara a utilizar. Se aprecia que según esté fabricada en metal o plástico hace variar la cantidad de fármaco disponible debido a la carga de electricidad estática. Se recomienda inhalar en los primeros 3 segundos tras el disparo, y se concluye que respirar varias veces a volumen circulante puede ser mejor que una sola inspiración profunda (es suficiente 10 veces en niños pequeños, 2 veces en adultos). Lavar con detergente y secar al aire sigue siendo lo indicado por higiene y para reducir la carga de electricidad estática. La apnea tras la inhalación también se revisa en profundidad; aunque los estudios no son concluyentes a la hora de demostrar diferentes resultados en broncodilatación, parece razonable en la práctica recomendar una apnea de 5 segundos. Dada la aparición de nuevos dispositivos y partículas, se debe seguir investigando en este aspecto para establecer recomendaciones más precisas.

Se revisa también el efecto que enjuagar la boca puede tener al usar distintos fármacos inhalados; se describe en la literatura la aparición de candidiasis asociado a corticoides, o caries en relación a betasimpaticomiméticos, por cambios en el pH. Los resultados de los trabajos publicados no son concluyentes. Se apunta que el uso de pro-drogas como beclometasona o ciclesonida, que se metabolizan a fármaco activo en el tracto respiratorio inferior, podría

disminuir ese efecto, pero el resultado no es definitivo. En cuanto al efecto de la humedad sobre las partículas, se concluye que los dispositivos de polvo deben almacenarse en un lugar seco, porque la humedad favorece la agregación de partículas; en ningún caso se debe exhalar en el dispositivo.

Si no hay contador de dosis, es muy difícil conocer la cantidad de fármaco restante en los dispositivos; en ningún caso se recomienda el método de flotación en agua para determinar la cantidad restante en los pMDI. Hay que insistir a los pacientes para que tengan repuesto de inhaladores.

Aunque parece razonable pensar que utilizar tipos diferentes de inhaladores por el mismo paciente puede aumentar los errores de utilización, algún estudio encuentra que usar dispositivos diferentes a distintas horas mejoraba los síntomas y calidad de vida. Sin embargo, a la luz de lo publicado parece razonable seguir recomendando en general simplificar el número y tipo de inhaladores de mantenimiento para un correcto aprendizaje y adherencia.

La disfonía es un efecto reconocido de los corticoides inhalados pero no está clara la relación con un determinado tipo de inhalador; se recomiendan más estudios en este sentido para confirmar si algún tipo de molécula, como podría ser ciclesonide, reduce la incidencia¹².

Qué deberían conocer los sanitarios, y qué indicaciones deben dar al paciente

La percepción de la inadecuada realización de la terapia inhalada genera preocupación entre los médicos que atienden a estos pacientes. Ello ha llevado a la elaboración de guías y consensos acerca de puntos considerados clave^{13,14}.

En líneas generales, el médico o enfermero que indica o revisa el tratamiento, y educa en el uso de terapia inhalada debería adiestrarse en los siguientes aspectos, que quedan recogidos en la tabla IV.

- **Conocer los tipos de dispositivos disponibles para proporcionar fármacos específicos.** Así, es importante diferenciar los pMDI que contienen propelentes fluorocarbonados (CFC) o hidroxifluoroalcanos (HFA). Estos últimos tienen menor velocidad de salida y mayor tempe-

Lo que el médico debe:

- *Conocer los tipos de dispositivos disponibles para proporcionar fármacos específicos.*
- *Conocer las ventajas y desventajas de cada uno de los dispositivos*
- *Elegir los dispositivos que el paciente puede y va a usar de forma efectiva*
- *Entrenar a los pacientes en la maniobra de inhalación más correcta para ese dispositivo concreto.*
- *Comprobar regularmente la técnica inhalatoria*
- *Revisar la adherencia al tratamiento en cada visita*
- *No cambiar a un nuevo dispositivo sin la aceptación del paciente y sin educarlo en su uso.*

Tabla IV: Conocimientos básicos del médico que prescribe y controla terapia inhalada

ratura. Además, algunos contienen una pequeña cantidad de etanol. Al prescribir por primera vez estos preparados debe advertirse de la posibilidad de notar sabor y una sensación diferente¹⁵. Es importante asimismo advertir sobre la manera más adecuada de limpiar el dispositivo. Para los pMDI debe indicarse, además, que antes del primer uso, o si no se ha utilizado en varios días, debe cebarse descargando al aire 2-4 veces. En cuanto al contenido, deben conocerse las equivalencias entre corticoides, y también las diferentes dosis al utilizar partícula ultrafina.

- **Conocer las ventajas y desventajas de cada uno de los dispositivos.** Tanto los inhaladores de polvo seco como los cartuchos presurizados tienen características que les confieren ventajas, y algunas desventajas relacionadas con la necesidad de recarga, la resistencia interna, la necesidad de flujo inspiratorio, etc. Es necesario su conocimiento para indicar a cada paciente la molécula necesaria con el dispositivo más apropiado para ese paciente¹⁴.
- **Elegir los dispositivos que el paciente puede y va a usar de forma eficaz.** Tener en cuenta especialmente la edad (niños muy pequeños, ancianos) y las destrezas requeridas para su uso. En los ancianos, problemas en el aparato locomotor pueden hacer más difícil el uso de algunos

dispositivos. Además, la portabilidad de los dispositivos, cámaras, etc. puede contribuir a la adherencia o no a la terapia.

- **Entrenar a los pacientes en la maniobra de inhalación más correcta para ese dispositivo concreto.** Entre los principales factores relacionados con el depósito pulmonar de las partículas del fármaco, se encuentran la morfología de faringe y laringe, y el flujo inspiratorio. Este último determina la velocidad de las partículas transportadas en la corriente aérea. Para minimizar el depósito en vía aérea superior y aumentar el depósito pulmonar, el sanitario debe dar indicaciones precisas al paciente. Si utiliza un cartucho presurizado (pMDI), con o sin cámara espaciadora, la inspiración debe ser **lenta y profunda**. Ello supone que en adulto debe durar 4-5 segundos, y en el niño 2-3 segundos, tras una exhalación profunda. De esta forma se asegura un flujo de aproximadamente 30 l., que es el ideal cuando se usa un pMDI. Cuando se utiliza un inhalador de polvo seco (DPI), el paciente debe inhalar tan **fuerte, rápido y profundo** como sea posible¹⁶.

Actualmente existen en el mercado dispositivos electrónicos dirigidos para dispositivos concretos o grupos de dispositivos. Todos transmiten al paciente información de la corrección o no de la maniobra. Aunque algunos de ellos no han sido validados con estudios publicados, es notable su beneficio en la instrucción a los pacientes¹⁷.

- **Comprobar regularmente la técnica inhalatoria.**

La repetición del consejo y la comprobación en cada visita ha demostrado ser beneficiosa. En el trabajo de Elgendy, con visitas separadas por un mes, a medida que aumenta el número de visitas disminuyen los errores cometidos⁶.

- **Revisar la adherencia al tratamiento en cada visita.**

Aunque las guías, tanto GINA como las adaptaciones a cada país, incluyen el consejo de comprobar y corregir adherencia, proporcionan pocas intervenciones prácticas^{18,19}. Hay varios trabajos que relacionan la aceptación por parte del paciente, y el uso según lo prescrito, con unos mejores resultados clínicos. En uno de ellos se encuesta tanto a médicos como a pacientes acerca de su dispositivo de inhalación, adherencia a sus inhaladores, tabaquismo y otros atributos. Los resultados muestran

que la satisfacción de los pacientes con su sistema de inhalación es un predictor significativo de mejores resultados clínicos. La persistencia de tabaquismo, así como las sensibilizaciones alérgicas, son datos predictores de peores resultados²⁰.

En los últimos años se ha intentado precisar más acerca del incumplimiento, que supone un problema, sobre todo en asma, en la que el incumplimiento es muy elevado. En nuestro medio se ha llevado a cabo la validación del **TAI**, el Test de Adherencia a Inhaladores²¹. Mediante este cuestionario se pueden distinguir distintos tipos de incumplimiento: errático, deliberado e inconsciente. Para cada uno de ellos el médico puede adoptar una estrategia correctora: de información, de resolución de dudas o temores, y cuando el incumplimiento es consciente. Para el cumplimiento errático actualmente se ofrecen algunas soluciones: recordatorios mediante dispositivos electrónicos, mensajes recordatorios 1 ó 2 veces/día, enviados a teléfonos móviles... Foster et al, en un trabajo llevado a cabo en pacientes con asma moderada-grave, compara los resultados sobre la evolución de la enfermedad cuando se utilizan dispositivos de recuerdo diario, se discute de forma personalizada sobre la adherencia o la práctica habitual en consulta. Encuentran que los recordatorios supusieron una mejor adherencia, así como un descenso de las exacerbaciones graves²².

- **No cambiar a un nuevo dispositivo sin la aceptación del paciente y sin educarlo en su uso.**

Una vez instaurado un tratamiento eficaz para el asma, el paciente puede permanecer en esa situación durante años. Pero en ocasiones por diferentes razones es necesario un cambio en la medicación. Aunque el prescriptor considere que el cambio es beneficioso para el paciente, con relativa frecuencia no se explica de forma adecuada el motivo de la sustitución. No hay muchos estudios que exploren qué ocurre tras los cambios, pero algunos trabajos aportan datos interesantes. Así, en un estudio retrospectivo de 2 años en el Reino Unido se comprobó que tras 12 meses de ser modificado el tratamiento, entre los pacientes a quienes no se había pedido su consentimiento más del 50% tuvieron peores resultados en la evolución del asma con el cambio terapéutico²³.

En un grupo de 19 pacientes a los que se modificó el tratamiento sin su aprobación, independientemente de la

evolución del asma, todos expresaron su descontento con el cambio. Muchos consideraron que ello había dañado su relación con su doctor, su confianza en la medicación y la percepción del control de la enfermedad. Varios pacientes expresaron su convencimiento de que el cambio había sido motivado por el coste económico y no en interés del enfermo. Por otra parte, la falta de explicación del cambio conllevaba la inexistencia de enseñanza en el manejo del nuevo dispositivo, lo que contribuyó a la mala percepción por el paciente²⁴.

Como conclusión, podemos destacar que en terapia inhalada, aunque en los últimos años se han producido notables mejoras técnicas que facilitan el uso de los dispositivos, estamos lejos de conseguir un uso óptimo de la misma. Una parte importante de los errores observados puede corregirse. El papel del sanitario es crucial para conseguir una adecuada educación, adiestramiento, y repetición de la técnica en las sucesivas visitas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchis J, Gich I, and Pedersen S; on behalf of the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic Review of Errors in Inhaler Use. Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest*. 2016 Aug;150(2):394-406. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.041. Epub 2016 Apr 7.
2. Bashedi IA, Bosnic-Anticevich SZ, Armour CL, Reddel HK. Checklists for powder inhaler technique: a review and recommendations. *Respir Care*. 2014 Jul;59(7):1140-54. doi: 10.4187/respcare.02342.
3. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al, on behalf of the Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIR-PO). Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011 Jun;105(6):930-8. doi: 10.1016/j.rmed.2011.01.005. Epub 2011 Mar 2.
4. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2008 Apr;102(4):593-604.
5. Rootmensen, GN, Van Keimpema A RJ, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of Incorrect Inhalation Technique in Patients with Asthma or COPD: A Study Using a Validated Videotaped Scoring Method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23(5):323-8. doi: 10.1089/jamp.2009.0785.
6. Elgendy MO, Abdelrahim ME, Eldin RS. Potential Benefit of Repeated Dry Powder Inhaler's Inhalation Technique Counseling on Asthmatic Patients. *Pulm Ther*. 2015;1(1):91-101. DOI: 10.1007/s41030-015-0004-9.
7. Rau JL. Practical Problems With Aerosol Therapy in COPD. *Respir Care* 2006;51(2):158-172.
8. Cayo-Quiñe A, Martínez-Vargas V, Bustamante-Voysest R, Piscocoya A, Alberca Y. Incorrect use of metered-dose inhalers in adult patients at a hospital in Callao, Peru, 2014: cross-sectional study. *Medwave*. 2015 Jun 17;15(5):e6163. Doi: 10.5867/medwave.2015.05.6163.
9. Roth PT, Maltz D, Paganella P, Borges de Lima P, Millán S, Petrik R. Factors related to the incorrect use of inhalers by asthma patients. *J Bras Pneumol*. 2014,40(1):13-20.
10. Westerik JA, Carter V, Chrystyn H, et al. Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting. *J Asthma*. 2016; 53(3):321-9. doi: 10.3109/02770903.2015.1099160. Epub 2016 Jan 26.
11. Levy ML, Hardwell A, McKnight E, Holmes J. Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the global initiative for asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis. *Prim Care Respir J*. 2013 Dec;22(4):406-11. doi: 10.4104/pcrj.2013.00084.
12. Levy ML, Dekhuijzen PNR, Barnes PJ, et al. Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). *Prim Care Respir Med* 2016;26, 16017;doi:10.1038/npjpcrm.2016.17; published online 21 April 2016.
13. Plaza V, Calle M, Molina J, et al. Validación externa de las recomendaciones del Consenso multidisciplinar sobre Terapia inhalada. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(6):189-196.
14. Área de asma de SEPAR, Área de enfermería de SEPAR, Departamento de Asma de ALAT. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(supl 1): 2-14.
15. Sanchis J, Corrigan Ch, Levy M, Viejo JL. Inhaler devices. From theory to practice. *Respir Med* 2013 107: 495-502.
16. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011 Jun;37(6):1308-31. doi: 10.1183/09031936.00166410. Epub 2011 Feb 10.
17. Lavorini F, Levy ML, Corrigan Ch, Crompton G, on behalf of the ADMIT Working Group. The ADMIT series – Issues in Inhalation Therapy. 6) Training tools for inhalation devices. *Prim Care Respir J* (2010);19(4): 335-341.
18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available from: www.ginasthma.org
19. GEMA. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51 (Supl 1):2-54.
20. Price D, Harrow B, Small M, Pike J, Higgins V. Establishing the relationship of inhaler satisfaction, treatment adherence, and pa-

tients' outcomes. A prospective, real-world, cross-sectional survey of US adult asthma patients and physicians. *World Allergy Organization Journal* (2015); 8:26. DOI 10.1186/s40413-015-0075-y.

21. Plaza V, MD, PhD, Fernández-Rodríguez C, MD, PhD, Melero C, et al, on behalf of the TAI Study Group. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016. Apr;29(2): 142-52. doi: 10.1089/jamp.2015.1212 . Epub 2015 July 31.

22. Foster JM, Usherwood T, Smith L, et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with

asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Dec; 134(6):1260-1268.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.041. Epub 2014 Jul 22.

23. Thomas M, Price D, Chrystin H, Lloyd A, Williams AE, von Ziegenweid J. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009;9:1. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-9-1>.

24. Doyle S, Lloyd A, Williams A, Crystin H, et al. What happens to patients who have their asthma device switched without their consent? *Prim Care Respir J* 2010;19(2): 131-139.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico y patología respiratoria

MIGUEL PERPIÑÁ TORDERA.

Neumólogo.
Valencia.

perpina.tordera@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una patología frecuente en el mundo occidental. Los datos epidemiológicos disponibles para España señalan una prevalencia de alrededor del 15%. Su coincidencia casual o causal con diversos trastornos respiratorios está hoy bien establecida y la literatura neumológica y gastro-enterológica así lo recogen. El listado incluye, entre otros procesos, a la tos crónica, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de las apneas obstructivas del sueño, la fibrosis pulmonar idiopática y el síndrome de la bronquiolitis obliterante post-trasplante. La coexistencia de ERGE y dichas entidades es un problema sobreañadido que el neumólogo y el gastroenterólogo no deberían ignorar. La presente revisión pretende destacar la importancia del problema en la práctica diaria, analizar los mecanismos patogénicos implicados, discutir a la luz de los conocimientos actuales hasta qué punto la ERGE puede influir en la evolución, historia natural y pronóstico de estas entidades, y considerar finalmente las herramientas diagnósticas más adecuadas, y el enfoque y el abordaje terapéutico más correctos en dichos pacientes.

Palabras Clave: reflujo gastroesofágico patológico, asma, tos crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos del sueño, fibrosis pulmonar, trasplante pulmonar.

Reflujo gastroesofágico y enfermedad por reflujo gastroesofágico

La electricidad y la luz no son lo mismo y el reflujo gastroesofágico (RGE) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tampoco. El término RGE define el escape del contenido gástrico o duodenal hacia la luz del esófago a través de un esfínter esofágico inferior (EEI) incompetente

y en ausencia de arcadas, vómitos o eructo¹. A lo largo del día (después de una comida abundante o con el decúbito postprandial), prácticamente todos experimentamos relaciones transitorias del EEI y un cierto grado de RGE ocasional que, per se, no constituye una condición patológica¹. Ello es así porque el desarrollo evolutivo del tracto aerodigestivo humano tiende a favorecerlo². Somos los únicos mamíferos genuinamente bípedos y la verticalización del cuerpo y la locomoción derivada aportan quizás la mejor

solución para un homínido obligado en el pasado a recorrer largas distancias, expuesto a la radiación solar y transportando objetos con las manos o brazos³. En el resto de vertebrados, el esófago (que se localiza a lo largo de la parte posterior del tórax y atraviesa el diafragma) y el estómago (ubicado en posición vertical) tienden a formar un ángulo recto. Esta anatomía minimiza cualquier tendencia al reflujo durante la apertura del EEI. Por el contrario, nuestro esófago desciende directamente hacia el estómago, pasando desde la zona de presión baja (tórax) a una zona de presión más alta (la cavidad abdominal) y la apertura del EEI predispone inmediatamente a episodios de RGE². De hecho, el diafragma crural tira del EEI hacia atrás hasta formar una estructura en forma de J similar a la anatomía de otros mamíferos. En consecuencia, la activación diafragmática con la fonación facilita el RGE².

El segundo rastro evolutivo cardinal es la existencia de una laringe más larga que la de cualquier mamífero, lo cual nos capacita para modular una amplia serie de sonidos diferentes y facilita (dejando aparte muchos factores capitales) la facultad del habla². Como bien recuerdan Arsuaga y Martínez en su libro *la Especie Elegida*, la laringe ocupa una posición alta en el cuello de todos los mamíferos, con una excepción: las personas adultas³. Este asiento permite conectar la laringe con la cavidad nasal durante la ingestión de líquidos que así transitan desde la boca al tubo digestivo sin que la respiración cese. Sin embargo, en nuestra especie tiene lugar hacia los dos años de vida un descenso de la laringe interrumpiéndose el engranaje esfinteriano laríngeo al alejar el paladar blando de los cartílagos aritenoides y la epiglotis^{2,3}. A partir de ese momento, perdemos la facultad de respirar mientras bebemos y se hace posible la obstrucción del conducto respiratorio por el alimento ya que la epiglotis no alcanza a obliterarlo por completo³.

Por su parte, la marca distintiva de la ERGE es la ocurrencia de síntomas atribuibles al reflujo, molestos para el paciente, o complicaciones (Consenso de Montreal)⁴. La definición, poco concreta en lo tocante a la fisiopatología del problema y a sus efectos, posee la ventaja de incluir tanto a los que hacen una esofagitis péptica y complicaciones acompañantes, como a aquellos que, sin desarrollar lesiones, manifiestan síntomas que deterioran la calidad de vida (CVRS), y con independencia del material refluido. No es este el lugar para describir pormenorizadamente

los componentes patogénicos partícipes. Baste retener: a) que la integridad de la zona de alta presión de la unión esófago-gástrica es clave para evitar el fenómeno; y b) que los factores trascendentales en el mantenimiento de dicha idoneidad son la presión del EEI, la coincidencia anatómica del EEI con el hiato diafragmático y la conservación del ángulo de His formado por el esófago y el fórnix gástrico⁵. El fracaso de la barrera antirreflujo (la hipotonía o relajación transitoria del EEI, los aumentos de la presión intraabdominal, la hernia de hiato) y las alteraciones en el vaciamiento gástrico, el enlentecimiento del aclaramiento esofágico o los cambios en el tamaño y posición del *acid pocket* del EEI permitirán la instauración de ERGE. El EEI está menos desarrollado en los niños y es mucho más débil, de ahí que en los primeros meses de vida sea usual la regurgitación.

No nos extenderemos aquí en pormenorizar al detalle la utilidad de las herramientas diagnósticas (sirva de resumen lo recogido en la tabla I). Ya se avanzó líneas arriba que los síntomas típicos (pirosis y/o regurgitación dos veces o más a la semana durante el último mes) proporcionan una elevada seguridad diagnóstica (en torno al 80%) y, por lo general, no hay que recurrir a exploraciones complementarias antes de iniciar el tratamiento (inhibidores de la bomba de protones o IBPs, a las dosis convencionales y durante 4 semanas) (figura 1)⁴. Cuando el enfermo muestra síntomas de alarma (disfagia, odinofagia, pérdida de peso, hematemesis o melenas) debe solicitarse examen endoscópico para excluir complicaciones (úlcera péptica esofágica, estenosis péptica, esófago de Barret, adenocarcinoma esofágico y/o de la unión esófago-gástrica). En caso de que la consulta sea por síntomas atípicos y/o manifestaciones extraesofágicas (disfonía, tos, dolor torácico...) es recomendable llevar a cabo pruebas diagnósticas para certificar que los síntomas guardan una relación inequívoca con el reflujo⁴.

Lo que sí nos interesa destacar son dos hechos:

- Primero, la ERGE es una entidad crónica, recidivante y muy prevalente^{6,7}. En el mundo occidental se estima que entre el 10% y el 30% de la población relata clínica propia de ERGE al menos una vez por semana. Para España, la tasa alcanza el 15%, con un deterioro grave de la CVRS en 1 de cada 10 pacientes⁷. Aunque la ERGE afecta por igual a ambos sexos, la esofagitis es dos veces más frecuente en el

Prueba	Aplicación	Limitación
Endoscopia digestiva alta	Identifica la esofagitis por reflujo; permite la relación de biopsia	~50% de sensibilidad para el diagnóstico de ERGE
pH-metría esofágica de 24 horas multicanal	77-100% de sensibilidad y 85-100% de especificidad para el diagnóstico de ERGE; distingue el reflujo proximal y distal	~33% de falsos negativos para ERGE sin esofagitis; no detecta el reflujo no ácido
Combinación del registro de pH con la medición de la impedancia esofágica intraluminal	Sensibilidad y especificidad $\geq 90\%$ para ERGE; identifica el reflujo ácido y no ácido	Menor disponibilidad; aumenta el coste
Estudio gastroesofágico gammagráfico con proyección torácica retardada	Un resultado positivo confirma reflujo gástrico y aspiración	Sensibilidad reducida debido a la intermitencia de los episodios de aspiración.
Radiología con contraste	Puede demostrar trastornos de la deglución	Solo sugiere aspiración, pero debe correlacionarse con la clínica; no asegura ERGE
Visualización de la vía aérea superior	El hallazgo de laringitis posterior y granulomas es sugestivo de ERGE	Son inespecíficos otros hallazgos que han sido asociados a ERGE
Lavado broncoalveolar para identificar macrófagos cargados de lípidos	La mayoría de los estudios se han realizado en niños; 57-100% de sensibilidad y 57-89% de especificidad para el diagnóstico de aspiración crónica	Requiere personal con experiencia en su interpretación; puede no correlacionarse con otras medidas clínicas de ERGE
Detección de pepsina en el condensado exhalado	Posiblemente útil en la detección de ERGE en pacientes con bronquiectasias y EPOC	Estudios en series cortas; puntos de corte todavía no bien definidos.
Biopsia pulmonar	El hallazgo de material exótico indica enfermedad relacionada con aspiración	La biopsia broncoscópica puede ser negativa; la realización de biopsia quirúrgica no está exenta de riesgos

Tabla I: Pruebas disponibles para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

varón y, en cuanto a la edad, los datos no son definitivos, pero apuntan a que la ERGE podría darse sobre todo en ancianos, en los que el índice de complicaciones parece mayor.

- Segundo, un tercio de los individuos con pirosis aquejan manifestaciones extraesofágicas ligadas al reflujo y algunas de ellas atañen al tracto respiratorio^{8,9,10}.

ERGE y patología pulmonar

El esófago, el estómago y el pulmón comparten un origen embriológico común y su inervación depende del nervio vago. Por esas razones y dada su proximidad espacial, no extrañará que el desplazamiento del contenido gástrico y duodenal, desde el estómago a través del esófago hasta la laringofaringe y las vías aéreas superior e inferior, guarde

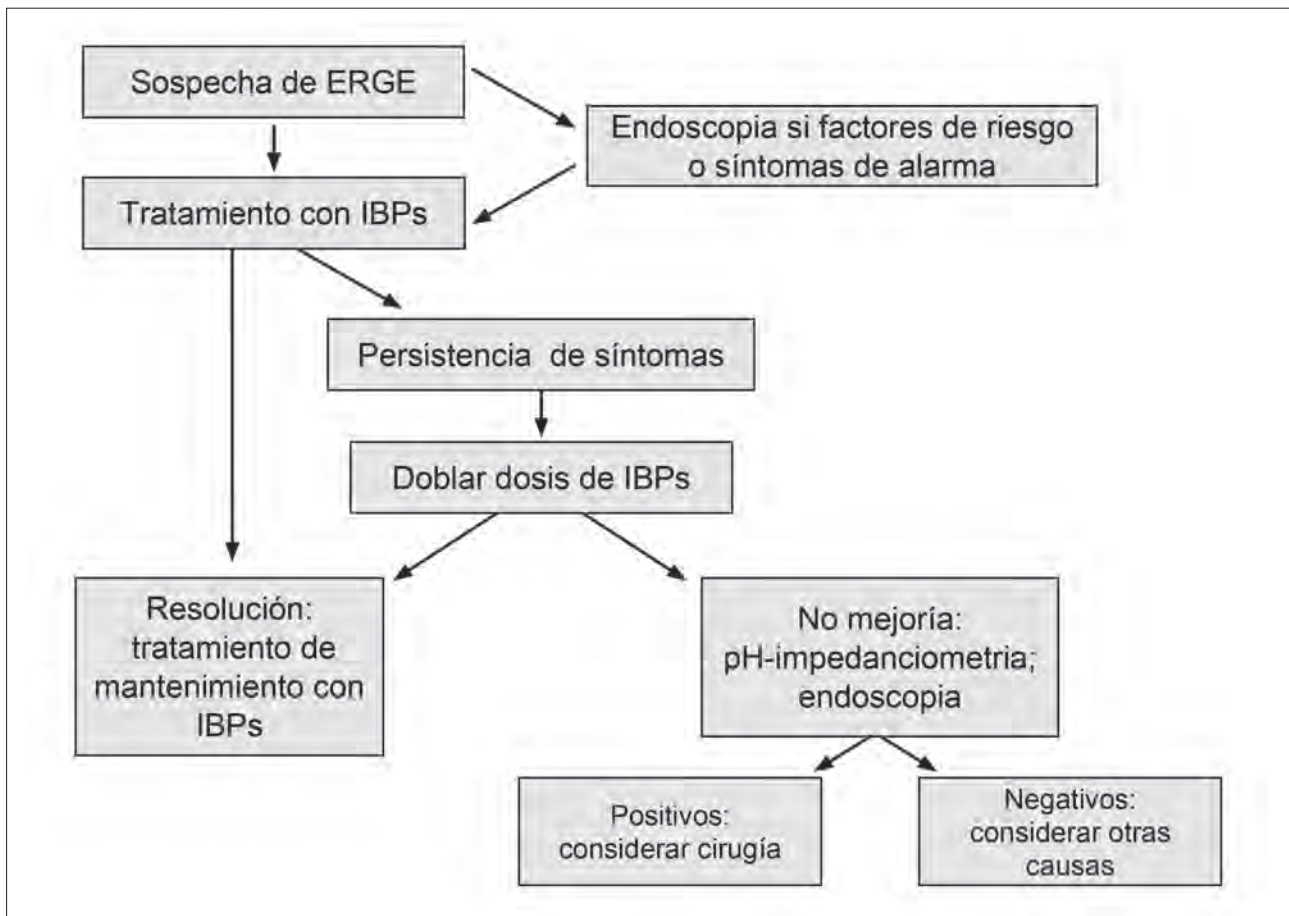


Figura 1. Tratamiento y manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): esquema general. Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), a las dosis convencionales y durante 4 semanas, constituyen la piedra angular del tratamiento médico (inicial y de mantenimiento). Transcurrido ese tiempo, si hay remisión sintomática, se considerará el tratamiento de mantenimiento, ensayando la reducción de la dosis. De no tener éxito, se prolongará aumentando la dosis de IBPs. Los antiácidos se reservan para el control puntual de síntomas leves y los procinéticos pueden tener indicación si se sospecha una alteración en el vaciamiento gástrico. En cuanto a las medidas higiénicas y dietéticas, se deben evitar los alimentos y fármacos (nitratos, progesterona, bloqueadores de los canales de calcio...) que favorecen la incompetencia del esfínter esofágico inferior, y el consumo de tabaco. Los individuos obesos deben reducir peso. Se aconseja no ingerir alimentos en las 3 horas previas a acostarse. En pacientes con regurgitación nocturna, se aconseja elevar la cabecera de la cama con tacos de 15-20 cm de altura.

vínculos con procesos neumológicos concretos^{8,9}. Existen al menos tres mecanismos, no excluyentes entre sí, para explicar los síntomas extraesofágicos asociados al reflujo¹¹: a) la irritación directa del epitelio bronquial; b) la hipersensibilidad de los aferentes del reflejo tusígeno sites en la vía aérea; y c) la activación de reflejos neuronales entre el esófago y el árbol bronquial. La alternativa contraria (la patología pulmonar como causante o agravante de la ERGE) también debe valorarse, y citaremos varias situaciones: a) ciertos broncodilatadores provocan hipotonía del EEI; b)

los cambios de presión abdominotorácicos inducidos por el broncoespasmo y la tos ocasionan una minusvalía de los dispositivos naturales antireflujo; y c) la hiperinsuflación pulmonar puede desencadenar una relajación refleja del EEI secundaria a la estimulación de los receptores de estimamiento del árbol bronquial (figura 2)^{1,9,10}.

Tampoco conviene olvidar, porque a buen seguro repercute en las consecuencias derivadas, que la naturaleza del reflujo varía. Puede ser líquido ácido (pH <4), débilmente ácido

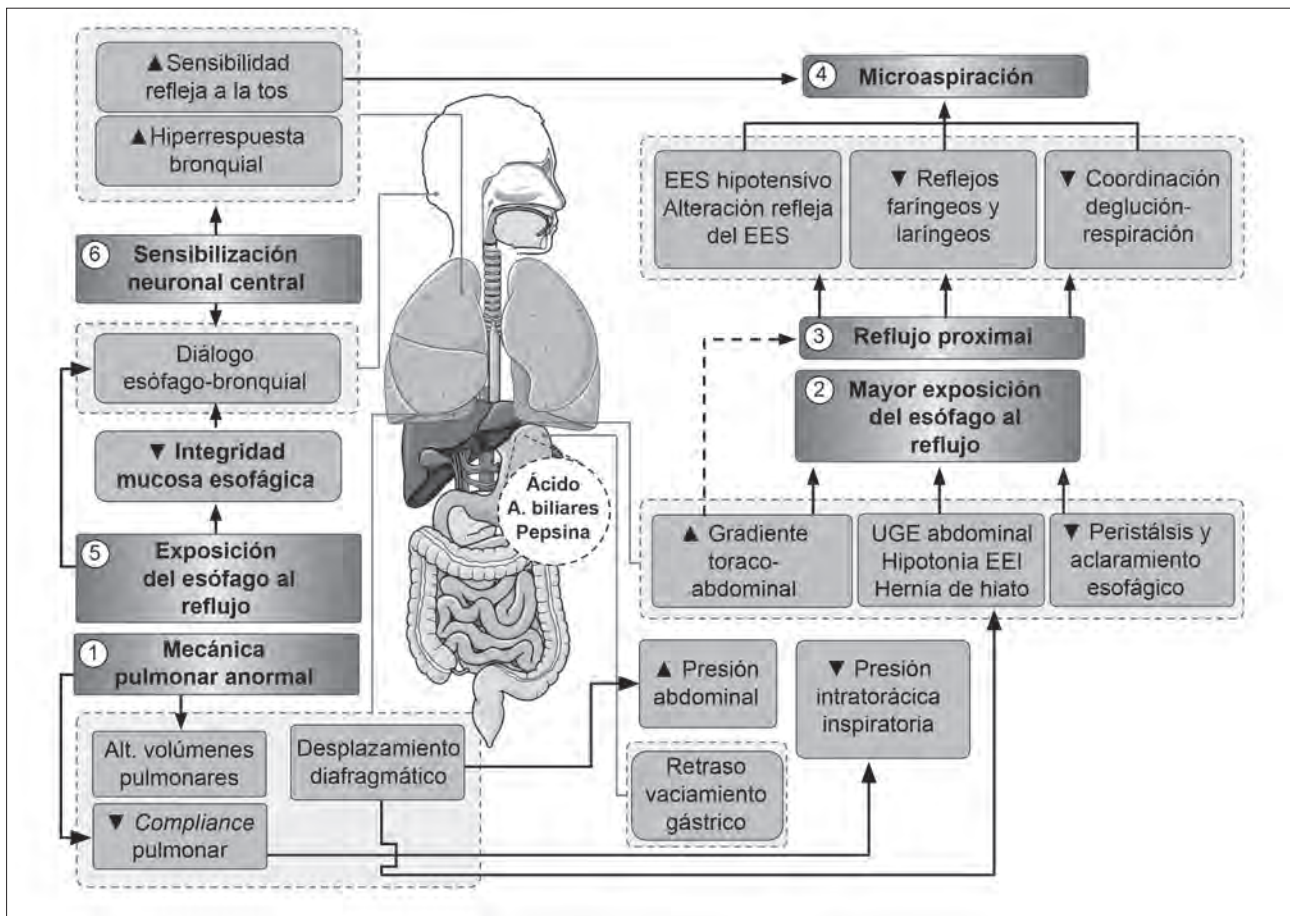


Figura 2. Anormalidades fisiopatológicas que ligan ERGE con patología pulmonar. El daño que experimenta el tejido pulmonar en determinadas enfermedades respiratorias altera sus propiedades mecánicas y determina cambios en los volúmenes y distensibilidad (1). Estos cambios modifican la posición del diafragma, comprometen la unión esófago-gástrica (UEG) y afectan las presiones en abdomen y tórax durante la respiración, facilitando la aparición de reflujo (2). La existencia de una peristálsis esofágica pobre ocasiona un aclaramiento menor de los episodios de reflujo. El reflujo proximal (3) puede también verse facilitado ante incrementos del gradiente de presiones entre abdomen y tórax que probablemente solo causarán microaspiraciones (4) si coexisten anomalías en los mecanismos reflejos protectores de la vía aérea. El reflujo puede asimismo influir sobre la enfermedad respiratoria al activar reflejos vagales en el contexto de una sensibilización de las vías neuronales que controlan los síntomas respiratorios (6). EEI y EES: esfínter esofágico inferior y superior, respectivamente.

($\text{pH} \geq 4$ y < 7), no ácido ($\text{pH} \geq 7$), o gaseoso, y acompañado o no de pepsina y sales biliares que, a título ilustrativo, suprimen adicionalmente el factor 1α inducible por la hipoxia, capaz de modular la respuesta inmune del epitelio bronquial frente a agentes infecciosos¹².

Sea como fuere, la primera constatación del tema que nos ocupa se remonta a finales del siglo XIX al comprobarse que la acalasia daba lugar a problemas pulmonares¹³. El listado de problemas respiratorios incluye actualmente, en-

tre otras entidades (Tabla II), a la tos crónica, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS), la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y el síndrome de la bronquiolitis obliterante (SBO) post-trasplante^{8,9,10,11}. La revisión se centrará en los aspectos más relevantes de éstas recalcando, sin ánimo de ser exhaustivos, sus claves primordiales con la intención de recordar al neumólogo la importancia en su ejercicio cotidiano de considerar la ERGE cuando se enfrente a cualquiera de ellas.

Tos crónica
Asma
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Síndrome de las apneas obstructivas del sueño
Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística.
Fibrosis quística
Fibrosis pulmonar idiopática
Fibrosis pulmonar en el curso de Esclerodermia
Infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas
Neumonía
Aspiración pulmonar
Bronquiolitis obliterante post-trasplante pulmonar
Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
Enfermedad bronquiolar nodular granulomatosa crónica

Tabla II. Principales patologías pulmonares asociadas con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

ERGE y tos crónica

La tos que se prolonga más de 8 semanas (tos crónica) es un acontecimiento clínico frecuente¹⁴. Ocasiona entre el 10 y el 20% del total de las visitas médicas y, tras el asma y la EPOC, constituye el tercer motivo de consulta neumológica extrahospitalaria en nuestro medio¹⁴. Su abordaje sistematizado surge con el trabajo pionero de Irwing *et al.*, al introducir el conocido protocolo diagnóstico atendiendo a la distribución anatómica de los receptores tusígenos y las correspondientes vías aferentes del reflejo¹⁵. A partir de él quedó asentado que para el adulto inmunocompetente, no fumador ni tomador de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y con radiología de tórax normal, la causa se debía esencialmente a la triada asma, rinitis y ERGE, en combinación o solas. Los estudios epidemiológicos posteriores han confirmado que el reflujo gastroesofágico patológico aparece en el 10-40% de los pacientes con tos crónica, siendo muchas veces la única manifestación de enfermedad digestiva¹⁴. Su patogenia guarda relación con la existencia de micro o macroaspiraciones, la activación de reflejos esofago-traqueo-bronquiales por la presencia de

ácido (o contenido no ácido) en el esófago e incluso anomalías en la motilidad del mismo¹⁴. Pero la interpretación original está cambiando. Hoy se plantea que la tos crónica traduce un estado sindrómico único (el síndrome de hipersensibilidad tusígena crónica) ocasionado por la hiperexcitabilidad periférica y central y en la que las causas comunes de tos –la inflamación eosinofílica de la vía aérea (asma y bronquitis eosinofílica), la rinosinusopatía o la ERGE– intervendrían a modo de disparadores o moduladores (figura 3)^{16,17}. La hipótesis explicaría la alotusía y/o hipertusía que acompañan al cuadro, el porqué muchas veces la tos crónica se instaura tras una infección viral respiratoria previa, el hecho de que no todos los pacientes con ERGE, asma o rinitis desarrollan el cuadro, o el por qué no es infrecuente que el tratamiento específico para estas entidades no consiga frenar la tos y sí lo haga la gabapentina, un conocido neuromodulador¹⁸.

El diagnóstico y tratamiento pormenorizados de la tos crónica inducida por ERGE han sido puestos al día por dos excelentes publicaciones (la normativa SEPAR¹⁹ y el documento redactado por el Chest Expert Cough Panel²⁰) y a ellas se remite al lector.

ERGE en asma

La literatura sobre la relación ERGE-asma hoy disponible es sin duda muy profusa y su lectura cuidadosa permite establecer varias afirmaciones razonablemente bien establecidas que a continuación enumeramos^{1,9,21,22,23,24}: a) la prevalencia de ERGE dentro de la población asmática es elevada (35-82%, según series), superando lo que cabría esperar si la conjunción fuera meramente casual, y en los pacientes con asma de control difícil es aún más elevada; b) en la mayoría de pacientes con asma-ERGE la clínica digestiva es silente; c) las peculiaridades demográficas, la clínica respiratoria, la función pulmonar y el grado de hiperrespuesta bronquial son similares en los pacientes con asma-ERGE asintomática o sintomática, si bien los últimos presentan una peor CVRS evaluada con instrumentos genéricos y específicos; d) el tratamiento de la ERGE sintomática a aplicar en el asmático es idéntico al de los pacientes sin asma y tiene como propósito disminuir la clínica digestiva e impedir el advenimiento de secuelas; e) en los asmáticos con ERGE sintomática, el uso de IBPs eleva

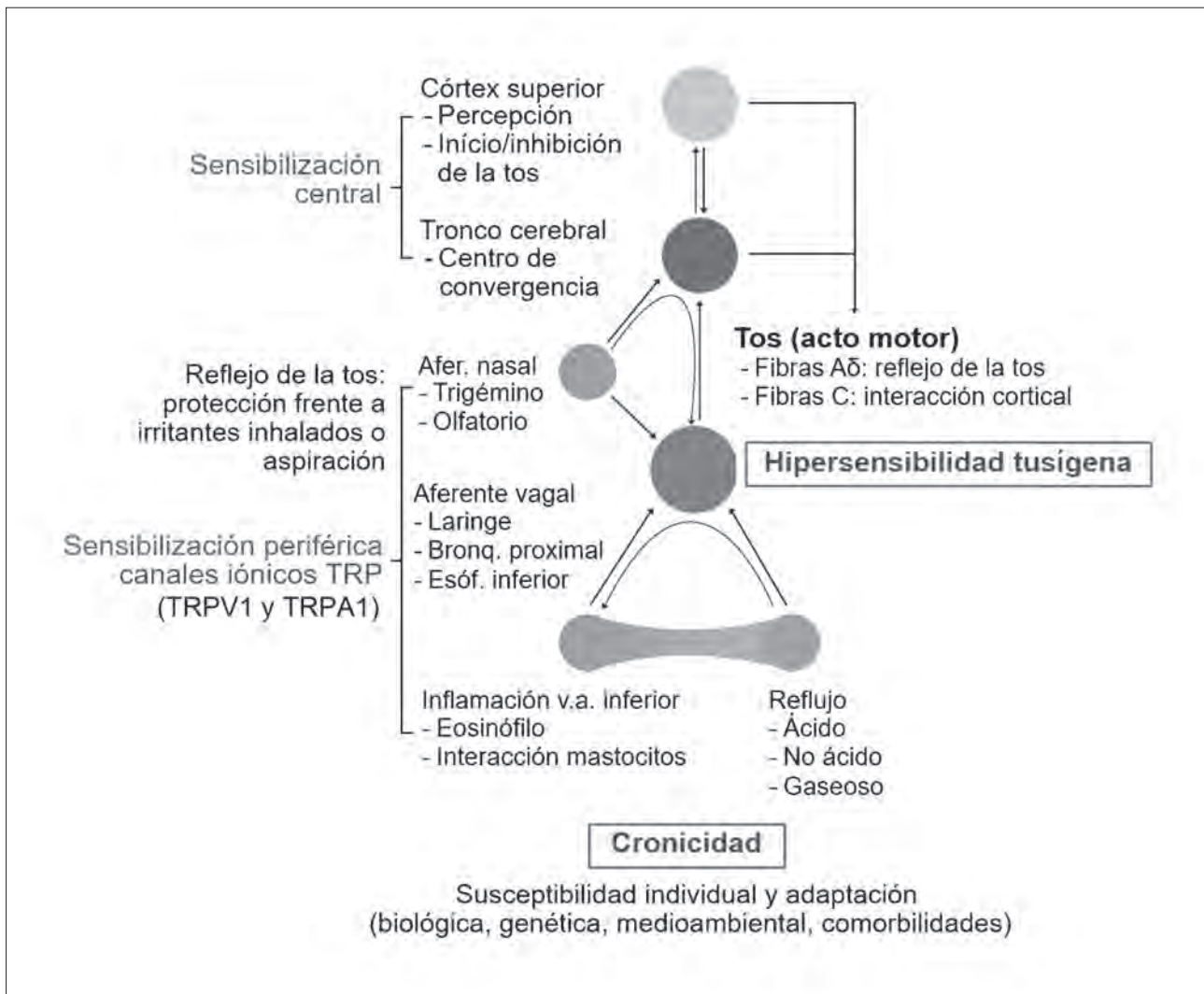


Figura 3. Esquema sobre el desarrollo de la hipersensibilidad tusígena crónica. El hecho capital de este síndrome radicaría en la persistente regulación al alza del reflejo de la tos a nivel periférico y central e iniciada con la sensibilización de los receptores vaniloideos sensibles a la capsaicina, la temperatura elevada o el pH bajo (TRPV1) y los receptores de potencial transitorio A1 (TRPA1) ubicados en vía aérea. La persistencia a lo largo del tiempo vendría dada por la interacción compleja de factores genéticos, neurológicos, inmunológicos y biológicos medio-ambientales. El reflujo, la inflamación eosinofílica del tracto respiratorio, etc., actuarían como desencadenantes.

la CVRS del paciente (probablemente debido a una mejoría del estado general al desaparecer la clínica digestiva) tiende a atenuar el número de exacerbaciones y ocasiona pequeños aumentos de la función pulmonar, estadísticamente significativos pero de dudoso significado clínico; f) si un paciente con asma y ERGE graves mantiene las manifestaciones esofágicas a pesar del tratamiento médico correcto, habrá que contemplar la cirugía (funduplicatura de Nissen o terapias laparoscópicas); y g) a la luz de los datos confirmados, la recomendación de aplicar un tratamiento

empírico con IBPs en el asma mal controlada (propuesta todavía por unas cuantas normativas), incluso en ausencia de síntomas de ERGE, no tiene un fundamento claro y debería ser revisada. Trabajos recientes señalan además que la administración del IBP lansoprazol empeora el control de la enfermedad asmática en niños portadores de determinados polimorfismos del gen CYP2C19 implicado en la metabolización de dicho fármaco, al favorecer las infecciones virales del tracto respiratorio²⁵. Asimismo, un meta-análisis sobre 26 estudios ha subrayado que el uso

de IBPs, con independencia de la dosis y la edad del sujeto, se asocia con 1,5 más de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad; el riesgo se acrecienta con el primer mes de tratamiento (*odds ratio*: 2,10; intervalo de confianza al 95%: 1,39-3,16) y vendría motivado por la microaspiración de una flora gástrica alterada tras los cambios del pH inducidos por el fármaco²⁶.

Un último escenario, todavía poco analizado, sugiere la hipótesis de factores causales comunes al asma y a la ERGE. Astarita *et al.* han revisado con profundidad esta cuestión, destacando 4 hechos fundamentales²⁷: a) la combinación de síntomas sugestivos de reflujo gastroesofágico, hiperrespuesta bronquial "sintomática" y síndrome del intestino irritable (SII) en la población general es, según estudios, sorprendentemente alta; b) el número de sujetos con hiperrespuesta bronquial entre los pacientes con SII resulta también elevado; c) la prevalencia de asma en los individuos con SII no es nada despreciable; y d) los enfermos diagnosticados de SII a menudo tienen al mismo tiempo una clínica compatible con ERGE. Estas observaciones podrían quizás justificarse si existiera de base una alteración no filiada de la musculatura lisa bronquial y gastrointestinal (o una anomalía neuromuscular) o tal vez una causa común a síntomas respiratorios y gastrointestinales (¿alergia alimentaria?) y en el que acaso estaría implicada una inflamación neurogénica²⁷.

ERGE en EPOC

También la coexistencia de ERGE en la EPOC está incrementada, sobre todo en mujeres^{28,29,30}. La prevalencia oscila entre el 17 y el 54% (diagnóstico de ERGE basado en síntomas) y el 19 y el 78% (diagnóstico de ERGE utilizando pH-metría esofágica)²⁹. La poca concreción de esas cifras refleja con toda probabilidad diferencias en las cohortes analizadas, en los criterios empleados para etiquetar EPOC o la aplicación de pruebas sin tantear la toma o no de IBPs²⁹. De todos modos, la detección de reflujo asintomático en el 20-74% de los EPOCs enfatiza la importancia de la confirmación objetiva de ERGE ante cualquier duda y al igual que ocurre en el asma, el reflujo, ya sea ácido o no ácido, puede ser proximal, distal o mixto²⁹. La combinación ERGE-EPOC constituye un factor de riesgo para exacerbaciones graves que requieren atención

hospitalaria y/o ventilación asistida ingreso en cuidados intensivos^{30,31}, y aunque trabajos iniciales indicaban que los IBPs reducían la intensidad de las agudizaciones, estudios prospectivos posteriores no lo han confirmado³².

ERGE y SAOS

El catálogo de problemas digestivos detectados en los individuos con trastornos del sueño es amplio y abarca al úlcus péptico, el SII, el cáncer colorrectal, la dispepsia funcional, algunos trastornos hepáticos y, por supuesto, la ERGE: más de la mitad de los sujetos con SAOS presentan dicha comorbilidad, indistintamente de su clínica respiratoria o digestiva³³. La visión clásica argumenta que tal combinación es fruto del incremento de la presión negativa intratorácica y transdiafragmática (coincidiendo con el episodio apnéico) y la deficiencia acompañante del EII³⁴. Existen dudas formales de que eso ocurra siempre así, dada la activación de mecanismos compensadores³⁵. El reflujo, a la vez, favorecería la apnea al generar alteraciones en la actividad neuromuscular faríngea o laríngea, existiendo un retraso del aclaramiento ácido nocturno secundario a la supresión de los sistemas normales de aclaramiento esofágico (salivación y peristaltismo esofágico) (figura 4)³³. No obstante, y para no pocos autores, lo nuclear radicaría en la existencia de factores comunes a los dos procesos (ERGE y SAOS) y responsables en último extremo de la génesis de ambos, siendo la obesidad un *link* clave^{33,36,37}.

Lo que sí parece cierto es que el tratamiento completo de la ERGE reduce la intensidad de los síntomas del SAOS, y lo contrario: que el empleo de CPAP en estos pacientes disminuye la ERGE^{38,39,40,41,42}.

ERGE y FPI

Los análisis pH-métricos han demostrado hasta cuanto resulta común el reflujo patológico proximal (30-71%) o distal (67-88%) en la FPI^{43,44} (superando de largo los guarismos observados con otras patologías intersticiales) y lo que resta por aclarar es cuál hace qué. Cabría pensar que la ERGE no es más que el producto de las anomalías mecánicas provocadas por la fibrosis (alteraciones en la distensibilidad del tejido pulmonar, distorsión de la



Figura 4. Factores que intervienen en la bidireccionalidad de las interacciones entre trastornos del sueño y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

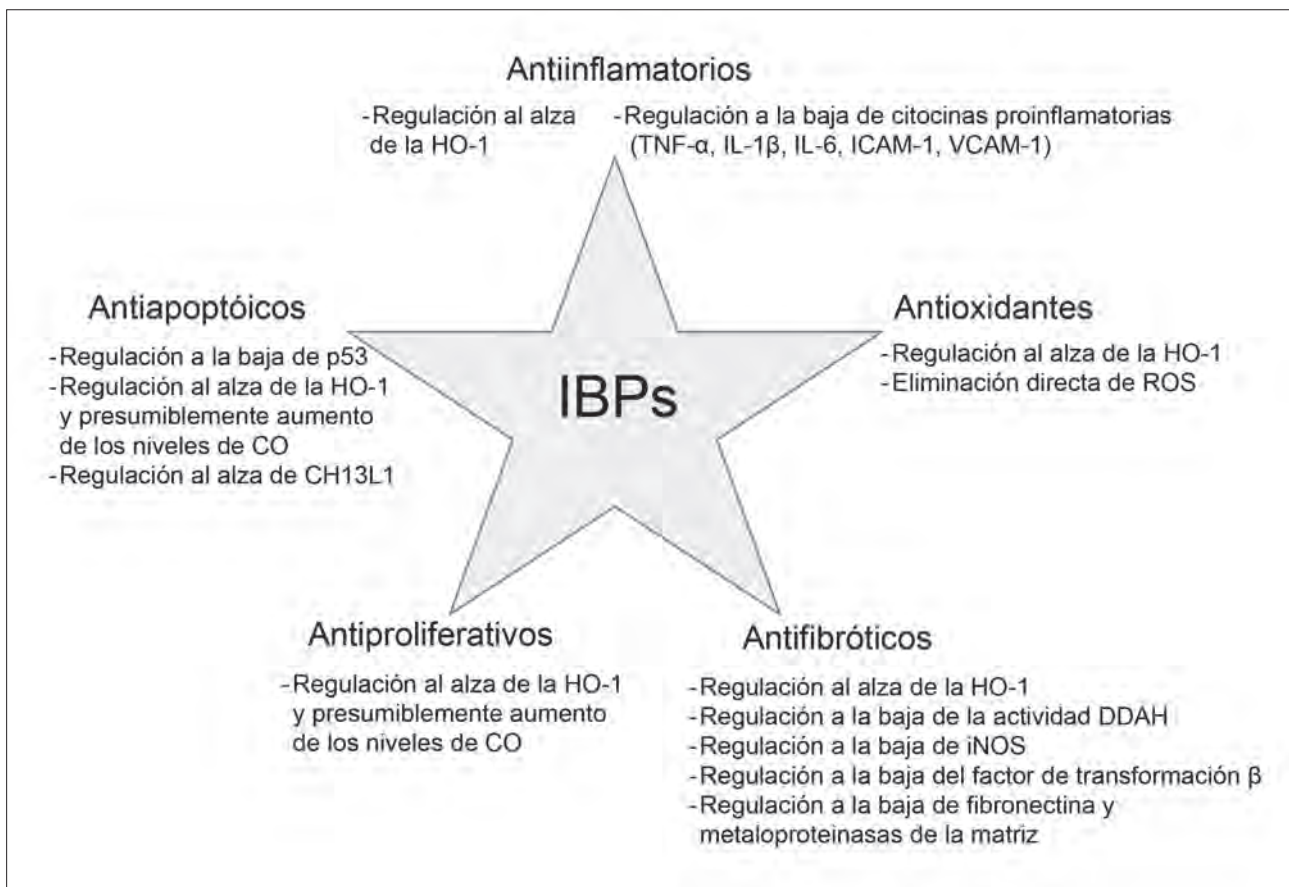


Figura 5. Efectos pleotrópicos de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs). HO-1: hemo-oxigenasa 1 inducible por el estrés; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; IL: interleucina; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1; VCAM-1: molécula de adhesión vascular 1; ROS: especies reactivas de oxígeno; CH13L1: quitinasa 3 *like* 1; iNOS: óxido nítrico sintasa inducible; DDAH: dimetilarginina dimetilaminohidrolasa.

anatomía mediastínica...) y el debilitamiento subsiguiente del EEI^{45,46}. Pero el tema alcanza un mayor calado. Los modelos animales coinciden al cotejar que el fluido gástrico acompañado de sales biliares y pepsina, ocasionan sobre el parénquima pulmonar una activación de citocinas implicadas en la inflamación y la cascada profibrótica, de manera que es posible que las microaspiraciones repetidas causen una reacción equivalente al alcanzar la vía aérea^{45,46}. En humanos se han descrito variantes anatomopatológicas de fibrosis intersticial bronquiocéntricas ligadas particularmente con la ERGE⁴⁷ y no es descartable que la enfermedad esofágica esté cooperando en exacerbaciones de la FPI⁴⁵.

El asunto final es si el tratamiento de la ERGE aporta beneficios para la FPI. Los trabajos retrospectivos (aunque no todos) apuntan en esa dirección al reseñar que los IBPs atenúan la fibrosis radiológica y el deterioro funcional en los pacientes FPI-ERGE y son un predictor independiente del tiempo de supervivencia^{44,48}. Los resultados evidentemente no son definitivos y plantean la urgencia de estudios prospectivos que diluciden la cuestión, sobre todo teniendo en mente que los IBPs son fármacos pleiotrópicos y que entre sus acciones poseen también la capacidad de modular la inflamación, el estrés oxidativo, la proliferación y supervivencia celular, actuando sobre las vías implicadas en esos procesos (figura 5)⁴⁹. Para aquellos casos en los que el tratamiento médico fracasa se ha postulado la cirugía antirreflujo, con consecuencias esperanzadoras pero no concluyentes^{44,50}.

ERGE y SBO post-trasplante

El SBO es la causa principal de rechazo crónico y muerte tras el trasplante pulmonar y son muchos los factores inmunogénicos y no inmunogénicos que propician su inducción⁵¹. Uno de ellos, no inmunogénico, es la ERGE, auspiciada aquí por complicaciones quirúrgicas (resección del vago), la medicación inmunosupresora y el deterioro de la tos y el aclaramiento mucociliar o ya existente antes de la intervención⁵². En definitiva, un 75% de los pacientes sometidos a trasplante de pulmón tienen además ERGE⁵³. Las vías por las que la ERGE y la aspiración de pepsina y ácidos biliares facilitan el SBO están todavía por definir

con exactitud⁸ pero, sean cuales sean, la corrección adecuada del reflujo (funduplicatura) frena la pérdida de función pulmonar, retrasa el desarrollo y la gravedad del SBO y aumenta la supervivencia del injerto y de los pacientes⁵².

Conclusiones

La ERGE es una patología frecuente en el mundo occidental y su coincidencia (casual o causal) con diversas enfermedades del tracto respiratorio, apuntada en pasado como algo ocasional e inesperado, está hoy bien establecida. Hay una abundante literatura dedicada a desgranar la naturaleza de tales relaciones pero, aún con todo, restan todavía muchos aspectos patogénicos y terapéuticos por dilucidar. Un buen ejemplo de lo que acabamos de decir lo encontramos en dos entidades bien distintas: la tos crónica y la FPI. ¿Cuál es el mecanismo íntimo por el que reflujo incita y perpetúa la hipersensibilidad tusígena? ¿Es una cuestión que depende de la naturaleza del material refluído? ¿Ocuparán los IBPs algún lugar real en el tratamiento de FPI? Y si nos referimos al asma o la EPOC: ¿por qué hay tantas diferencias en la prevalencia de ERGE entre las distintas series publicadas?; ¿la única razón es no haber aplicado bien los criterios diagnósticos? Habrá que estar atentos a estas y otras cuestiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perpiñá Tordera M, Ponce García J. Reflujo gastroesofágico y asma en el adulto. En: Perpiñá M, Ponce J (eds.). Neumología y gastroenterología. Puntos de encuentro. Barcelona, JR Prous 1995:153-167.
2. Laitman J, Reidenberg JS. The human aerodigestive tract and gas-troesophageal reflux: and evolutionary perspective. *Am J Med* 1997;103:2S-8S.
3. Arsuaga JL, Martínez I. La especie elegida. Madrid, Ediciones Temas de Hoy, 1998.
4. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
5. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJPM, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014;63:1185-1193.

6. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54;710-717.
7. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, Piqué JM, Iberge Study Group. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:175-184.
8. Morehead RS. Gastro-oesophageal reflux disease and non-asthma lung disease. *Eur Respir Rev* 2009;18:233-243.
9. Meyer KC, Raghu G. Gastroesophageal reflux and the lung. New York, Humana Press 2012.
10. Meyer KC. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:383-385.
11. Pacheco Galván A, Hart SP, Morice AH. La relación entre el reflujo gas-troesofágico y las enfermedades de la vía aérea: el paradigma del reflujo a vía aérea. *Arch Bronconeumol* 2011;47:195-203.
12. Legrende C, Reen FJ, Woods DF, Mooij MJ, Adams C, O'Gara F. Bile acids repress hypoxia-inducible factor and modulate the airway immune response. *Infect Immun* 2014;82:3531-3541.
13. Mermod E. Dilatation diffuse de l'oesophage. *Rev Med Suisse Romande* 1887;7:422-424.
14. Perpiñá Tordera M. Tos crónica. En: Quirce Gancedo S, Carrillo Díaz T, Olaguibel Rivera JM (eds.). *Asma* (vol. II). Barcelona, MRA Ediciones 2005:187-202.
15. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough. A comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977;137:1186-1189.
16. Chung KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis* 2014;6(S7):S699-S707.
17. Niimi A, Chung KF. Evidence for neuropathic processes in chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;35:100-104.
18. Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does "cough hypersensitivity aid our understanding? *Asia Pac Allergy* 2014;4:3-13.
19. Pacheco A, de Diego A, Domingo C, Lamas A, Gutierrez R, Naberán K, *et al.* Tos crónica. *Arch Bronconeumol* 2015;51:579-589.
20. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS. Treatment of unexplained chronic cough. Chest guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27-44.
21. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56:1654-64.
22. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole, for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487-1499.
23. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1042-1048.
24. Perpiñá Tordera M. Comorbilidades y asma bronquial. En: Melero Moreno C, López Viña A (eds.). *Asma grave: evidencias y carencias*. Barcelona, Vi-guera Editores 2013:155-176.
25. Lang JE, Holbrook JT, Mougey EB, Wei CY, Wise RA, Teague WG, *et al.* Lansoprazole is associated with worsening asthma control in children with the CYP2C19 poor metabolizer phenotype. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12: 878-885.
26. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte Gil C, Drummond B, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2015; doi:10.1371/ journal.pone.0128004.
27. Astarita C, Gargano D, Cutajar M, Napolitano A, Manguso F, Abbate GF. Gastroesophageal reflux disease and asthma: an intriguing dilemma. *Allergy* 2000; 55 (Supl. 61):52-55.
28. Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh YM, Yoo KH, *et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med* 2013, 13:51.
29. Lee A, Goldstein R. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1935-1949.
30. Benson VS, Müllerová H, Vestbo J, Wedzicha JA, Patel A, Hurst JR, *et al.* Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015;109: 1147-1154.
31. Tsai CL, Lin YH, Wang MT, Chien LN, Jeng C, Chian CF, *et al.* Gastro-oesophageal reflux disease increases the risk of intensive care unit admittance and mechanical ventilation use among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study. *Crit Care* 2015; 19:110.
32. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, Lacoma A, Louis R, Aerts JG, *et al.* Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016;21:883-890.
33. Khanijow V, Prakash P, Emsellem HA, Borum ML, Doman DB. Sleep dysfunction and gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2015;11:817-825.
34. Demeter P, Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *J Gastroenterol* 2004;39:815-820.
35. Kuribayashi S, Massey BT, Hafeezullah M, Perera L, Hussaini SQ, Tatro L, *et al.* Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pressure changes act to prevent gastroesophageal and esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2010;137:769-776.

36. Kahrilas PJ. Obstructive sleep apnea and reflux disease: bedfellows at best. *Chest* 2010;137:747-748.
37. Basoglu OK, Vardar R, Tasbakan MS, Ucar ZZ, Ayik S, Kose T, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: the importance of obesity and gender. *Sleep Breath* 2015;19:585-592.
38. Kerr P, Shoenuit JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1992; 101:1539-1544.
39. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 2003;163:41-5.
40. Fujiwara Y, Kohata Y, Kaji M, Nebiki H, Yamasaki T, Sasaki E, *et al.* Sleep dysfunction in Japanese patients with gastroesophageal reflux disease: prevalence, risk factors, and efficacy of rabeprazole. *Digestion*. 2010;81:135-41.
41. Fujiwara Y, Habu Y, Ashida K, Kusano M, Higuchi K, Arakawa T. Sleep disturbances and refractory gastroesophageal reflux disease symptoms in patients receiving once-daily proton pump inhibitors and efficacy of twice-daily rabeprazole treatment. *Digestion* 2013;88:145-152.
42. Tamanna S, Campbell D, Warren R, Ullah MI. Effect of CPAP Therapy on symptoms of nocturnal gastroesophageal reflux among patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2016; pii: jc-00069-16. [Epub ahead of print].
43. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Scofienza L, Ghio M, *et al.* Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013; 42:1322-1331.
44. Wuyts W, Crestani B. Gastro-oesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: in search of evidence. *Eur Respir J* 2016;48:623-625.
45. Fahim A, Crooks M, Hart SP. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Pulm Med* 2011; doi: 10.1155/2011/634613.
46. Lee JS. The role of gastroesophageal reflux and microaspiration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pulm Med* 2014;21:81-85.
47. Kuranishi TL, Leslie KO, Ferreira RG, Coletta EAN, Storrer KM, Soares MR, *et al.* Airway-centered interstitial fibrosis: etiology, clinical findings and prognosis. *Respir Res* 2015;16:55; doi 10.1186/s12931-015-0213-7.
48. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martínez FJ, Noth I, Roberts ST, *et al.* Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369-376.
49. Ghebremariam YT, Cooke JP, Gerhart W, Griego C, Brower JB, Doyle E, *et al.* Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis. *J Transl Med* 2015;13:249; doi 10.1186/s12967-015-0614-x.
50. Raghu G, Morrow E, Collins BF, Ho LAT, Hinojosa MW, Hayes JM, *et al.* Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single centre. *Eur Respir J* 2016;48:826-832.
51. Belperio JA, Weigt SS, Fishbein MC, Lynch JP, *et al.* Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:108-121.
52. Vaquero Barrios JM, Redel Montero J, Santos Luna F. Comorbilidades con impacto pronóstico tras el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2014;50: 25-33.
53. D'Ovidio F, Keshavjee S. Gastroesophageal reflux and lung transplantation. *Dis Esophagus* 2006;19:315-320.

Afinando el Sistema Inmune en la inmunoterapia antitumoral (ITAT) para tratar el cáncer

ANA BORONAT^{*2}, E. AZUCENA GONZÁLEZ-NAVARRO^{*1,2}, MANEL JUAN^{1,2,3}

* Estos autores han contribuido de forma equivalente al desarrollo de este trabajo.

¹Servicio de Inmunología CDB Hospital Clínic Barcelona.

²Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

³Universitat de Barcelona.

mjuan@clinic.ub.es

RESUMEN

La inmunoterapia antitumoral (ITAT) es una opción terapéutica basada en la capacidad intrínseca del sistema inmunitario de reconocer y eliminar las células neoplásicas. A diferencia de otras terapias como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia en las que el objetivo es actuar directamente sobre las células tumorales, la ITAT focaliza el objetivo en las células del sistema inmunitario para que ellas hagan su función sobre el tumor. Por tanto se trata de "afinar" una respuesta existente para que actúe. En los últimos años distintas estrategias han surgido como alternativas inmunoterapéuticas que han demostrado eficacia como tratamientos antitumorales y que a pesar de ser específicas, por sus características tienen la potencialidad de ser iguales con independencia del tumor. En el caso de los tumores del sistema respiratorio, la inmunoterapia también está aportando nuevos enfoques de tratamiento y revolucionando las expectativas de los pacientes.

Palabras claves: Inmunoterapia, sistema inmune, cáncer, tratamiento.

Abreviaturas: RI: respuesta inmunitaria; SI: sistema inmune; CTL: linfocitos T citotóxicos; AT: antitumoral; ITAT: inmunoterapia antitumoral.

Introducción

La principal característica que ha convertido a la inmunoterapia en una de las terapias más prometedoras para el tratamiento del cáncer ha sido el manejo del microambiente tumoral para potenciar la respuesta frente al tumor, a diferencia de las terapias clásicas en el tratamiento antitumoral (AT) como la quimioterapia o la radioterapia, que centraban su mecanismo de acción en la histología del

tumor. Desde hace años se sabe que existe una respuesta inmunitaria (RI) contra las células cancerosas; aun así cuando la masa tumoral prolifera, es porque los mecanismos ATs del Sistema Inmune (SI) sobre la masa tumoral han fracasado; de alguna manera (y por lo que sabemos ahora esto puede ocurrir a distintos niveles de la RI) la función de control que tiene el SI (inmunovigilancia), "está fallando". Como en toda RI normal (y el paradigma por su similitud con la RI AT es la RI antiviral), ésta se inicia por señales

de peligro producidas por el desarrollo tumoral; las señales activan células del SI innato. Estos eventos producen la maduración de células presentadoras de antígeno, lo que culmina con la generación de una respuesta adaptativa específica mediada por linfocitos T CD4+ y sobre todo CD8+. Sin embargo el microambiente tumoral, que suele ser inmunosupresor, favorece la aceptación inmunitaria respecto al tumor. Por ello, la mayoría de los tratamientos ATs actuales pretenden potenciar los mecanismos inmunitarios. Uno de los inconvenientes que tienen lugar en el desarrollo tumoral es la prevalencia de un ambiente inmunosupresor; por ello la inmunoterapia ha explorado y debe seguir valorando propuestas de terapias en las que se tengan en cuenta los siguientes aspectos característicos del tumor y de los tratamientos concomitantes (previos, simultáneos o posteriores): a) proliferación y resistencia a la muerte (apoptosis), b) efectos adversos de las terapias clásicas; a pesar de que en algunos pacientes se genera una respuesta autoinmune como efecto adverso por la potenciación de la RI (algo que de por sí puede ser negativo para el paciente, pero que puede ayudar a la inmunoterapia). En el fondo, la inmunoterapia es como devolver la eficacia de la inmunovigilancia normal, "afinando de nuevo" los instrumentos del sistema inmune que en algún momento del proceso oncogénico se han visto superados por el desarrollo del tumor.

Respuesta inmune en el cáncer

El análisis histológico de tumores humanos ha mostrado la presencia de infiltrados inmunitarios muy heterogéneos entre varios tipos de tumores y entre distintos pacientes. Estos infiltrados incluyen macrófagos, células dendríticas (DC), polimorfonucleares, natural killer (NK), y en menor medida células B y diferentes subpoblaciones de células T (linfocitos T Citotóxicos [CTL], células T helper [Th1, Th2] y células T reguladoras [Treg]). De hecho, precisamente, el infiltrado linfocitario es una de las variables más relevantes en la progresión del tumor y por supuesto para las opciones de inmunoterapia. Por tanto, la idea de incrementar la respuesta inmunitaria (base de las vacunas) es un objetivo principal de la inmunoterapia antitumoral (ITAT).

Algunas de las células de la inmunidad innata y adaptativa de este infiltrado constituyen un intento del hospedador por detectar y destruir células tumorales emergentes. La teoría

de la *inmunoedición* propone que durante la fase 1 (eliminación) los efectores de la inmunidad ejercen una vigilancia tumoral, suprimiendo el crecimiento del tumor en las etapas más tempranas. En la fase 2 (equilibrio), el sistema inmunitario del hospedador y las células tumorales que han sobrevivido a la fase de eliminación, entran en un estado temporal de equilibrio dinámico, durante el cual se cree que las células tumorales permanecen latentes o acumulan cambios (mutaciones en el ADN o cambios en la expresión génica) que alteran su fenotipo; finalmente, durante la fase 3 (escape), las variantes tumorales que han sobrevivido comienzan a expandirse progresivamente, eludiendo el control inmunitario¹.

La inmunidad AT celular se lleva a cabo principalmente por los linfocitos T citotóxicos (CTL) y las células NK. Las NK (cuya función AT se centra en intentar controlar las células tumorales durante la diseminación sanguínea hasta los tejidos distantes y las consiguientes metástasis^{2,3}, quizás constituyen la población de la inmunidad innata mejor estudiada en la respuesta AT. Pero la mayoría de los cánceres humanos presentan antígenos capaces de activar, vía HLA, una RI por linfocitos T. Los CTL pueden mediar la destrucción específica de células tumorales a través de la liberación de componentes líticos, constituyendo una parte esencial de la RI encargada de la inhibición del crecimiento y del desarrollo tumoral. En la actualidad los CTLs se consideran el mecanismo efector clave para conseguir la eliminación eficaz de un tumor. En todo caso, los linfocitos T CD4+ Th1 contribuyen a organizar y mantener la RI adaptativa frente al tumor y por tanto también son esenciales; esta RI de los linfocitos T CD4+ se vehiculiza mediante la secreción de citocinas que en general y como objetivo pretenden potenciar la proliferación y la actividad citotóxica de los CTL.

Tipos de inmunoterapia (Tabla I)

Anticuerpos frente a inhibidores de los puntos de control o Checkpoint inhibitors y Anticuerpos inmunoestimuladores

El SI tiene múltiples moléculas cuya función es regular la RI para asegurar un equilibrio en la homeostasis corporal y evitar una activación excesiva, prolongada y crónica. Al-

Tipo	Ejemplos
Inmunoterapia con biológicos Anticuerpos frente a inhibidores de los puntos de control	Anti-PD-1 Anti-PD-L1 Anti-CTLA-4
Coestimuladores	Anti-CD137
Vacunas genéricas y con células dendríticas	Vacunas con: Células tumorales propias inactivadas Baterías de líneas tumorales inactivadas o peptídicas Estimulación con cél. dendríticas con: Lisados de células tumorales propias o alogénicas Péptidos antigénicos
Linfocitos T infiltrantes de tumor (TILs)	Expansión linfocitos T específicos de tumor
Linfocitos T Con receptores de antígeno quiméricos (CART) Con TCR (de TILs o modificados)	CART-CD19 CARs duales CARs "armados" (armored CARs) TCR (con afinidad ajustada)
Otras Fragmentos de complementariedad Liposomas	Apo2L/TRAIL Apo2L/TRAIL Granulicina recombinante Granzima B
Virus oncolíticos	

Tabla I: Grupos y ejemplos de ITAT

gunos tumores evitan la respuesta anti-tumoral mediante la expresión de antígenos capaces de modular la RI⁴. La inmunoterapia se ha centrado principalmente en estas moléculas para "recuperar" la acción tumoral. De entre todas ellas, los ensayos con anticuerpos monoclonales (AcMos) frente a PD-1 (junto con su ligando PD-L1) y CTLA-4 han obtenido resultados concluyentes, ya que impiden la desactivación de la respuesta mediada por linfocitos T⁵⁻⁷ y consiguen regresiones completas de los tumores. Así mismo, el tratamiento con AcMos anti-PD-1, anti-PD-L1 y anti-CTLA4 al mostrar eficacia en diversos tipos de tumores, in-

cluido el cáncer no microcítico de pulmón (CPCNP) avanzado, sitúa estos tratamientos como opción generalizable de tratamiento AT. Queda por demostrar en qué tumores y situaciones estos AcMos aportan mejoras en los resultados de las terapias consolidadas. Además, junto a otras dianas similares (anti-puntos de control, como anti-LAG3 o anti-TIM3) se están llevando a cabo ensayos clínicos utilizando otros AcMos directamente inmunoestimuladores (como anticuerpos anti-CD27, anti-OX40L o CD137) con resultados prometedores; este es el caso del AcMo anti-CD137 urelumab⁸ (Figura 1).

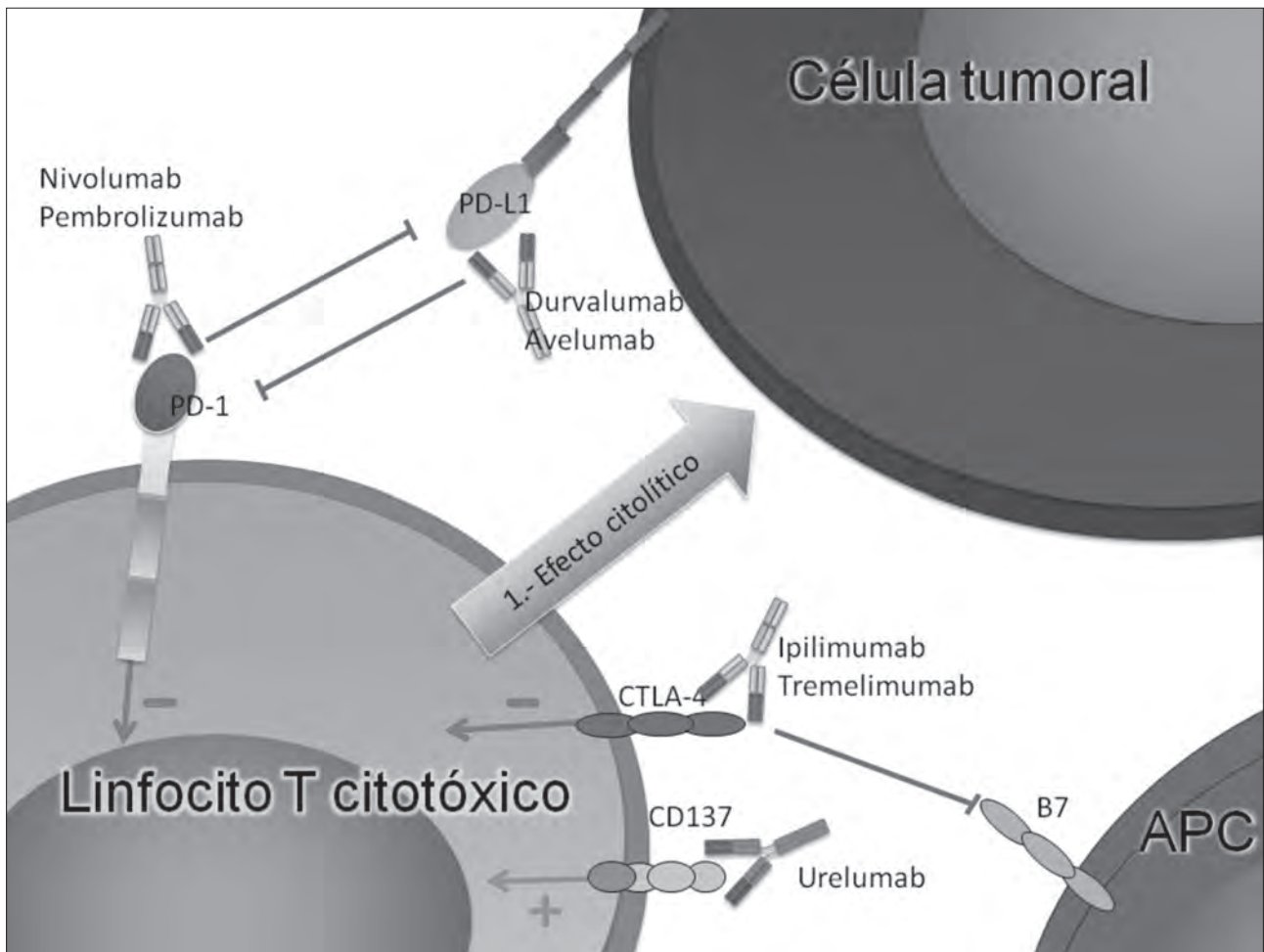


Figura 1. Esquema de acción de los anticuerpos frente a inhibidores de los puntos de control (*Checkpoint inhibitors*) y Anticuerpos inmunoestimuladores. (Azul: *Checkpoint inhibitor*; Verde: Coestimuladores). La línea con final romo indica bloqueo de la interacción molecular; las moléculas dan señales intracelulares bloqueadoras (flecha, símbolo “-”) o activadoras (flecha, símbolo “+”).

Vacunas genéricas y con células dendríticas

La inyección en el individuo de células tumorales propias inactivadas o de colecciones de líneas tumorales inactivadas o peptídicas se ha evaluado durante años y ha demostrado una eficacia reducida, aunque cabe remarcar que sí son eficaces en determinados pacientes (entre el 5-25% de respuesta según los trabajos).

Por su parte la vacunación con lisados tumorales o péptidos, con células dendríticas expuestas a antígenos o péptidos, sigue siendo una estrategia ampliamente usada en las aproximaciones ATs como adyuvantes inmunitarios (el concepto inmunológico de adyuvante no tiene nada que ver con el de adyuvancia AT) en la generación de una respuesta AT

eficaz⁹. Los resultados actuales después de más de 20 años de estudios siguen siendo modestos, con respuestas que van del 10 al 30 % de los pacientes tratados, pero se prevé un aumento de esta eficacia tras la combinación de tratamientos que incluyan el control de diversas vías supresoras.

Linfocitos T infiltrantes de tumor (TILs)

La infusión de linfocitos T infiltrantes de tumor (TILs) tras su expansión *in vivo*, genera una respuesta con alta especificidad frente al antígeno (favorecida por la identificación de los mejores antígenos tumorales, como los neoantígenos) y la persistencia de células T de memoria. La preparación del paciente antes de la infusión mediante el acondicionamien-

to por quimioterapia y radiación para inducir una linfodeplección es de gran importancia para favorecer la expansión de los linfocitos administrados¹⁰.

Linfocitos T con receptores de antígeno quiméricos (CAR)

Entre las terapias celulares, cabe destacar los resultados espectaculares que se están consiguiendo en varios tipos de neoplasias hematológicas usando los llamados receptores de antígeno quiméricos (CAR)^{11,12}, que están impulsando la creación de nuevos CAR también contra tumores sólidos. Su base es la modificación genética de los linfocitos T (estos linfocitos T con el CAR se llaman CART) de los pacientes, mediante lentivirus o retrovirus, para que expresen en su membrana un receptor quimérico, el cual se compone de una fracción extracelular (el más utilizado hasta el momento es un anticuerpo anti-CD19), una fracción transmembrana y una intracelular compuesta por un dominio de señalización (CD3- ζ) y un dominio de coestimulación (los más utilizados son CD28 o CD137). Estos linfocitos, una vez transducidos son expandidos *ex vivo* e infundidos al paciente.

Otra aproximación basada en dirigir una RI específica consiste en la utilización de linfocitos T específicos en los que se ha modificado la afinidad de su receptor antigénico (TCR) frente a un antígeno específico del tumor¹³; la activación de la célula T ocurrirá por los mecanismos naturales; por tanto, se constata una correcta respuesta efectora del linfocito T. Hasta el momento esta aproximación no ha demostrado los resultados espectaculares de los CARTs.

Otras

- Fragmentos de complementariedad; otro desarrollo de gran futuro lo traerá la producción de fragmentos que codifican las regiones de complementariedad en una secuencia peptídica mucho más corta, conocidos como fragmentos variables de cadena sencilla (-Fv, single chain fraction).
- Liposomas decorados con el ligando mortal Apo2L/TRAIL, la granulicina recombinante y la granzima B unida a fragmentos scFv frente a diferentes antígenos,

como CD64, MEL, HER2, CD30 y EGFR. Estas proteínas de fusión son internalizadas e inducen la muerte en las células tumorales de forma independiente de la perforina¹⁴. Algunas de ellas han mostrado eficacia y baja toxicidad en modelos animales.

- La terapia con virus oncolíticos es un área de investigación activa en varios tipos de tumores, aunque todavía deben superarse muchos retos que limitan su eficacia como la baja carga viral, la carencia de tropismo viral por las células de cáncer, etc. Un estudio en fase I en tumores neuroendocrinos (incluido el CPCNP) ha obtenido resultados prometedores¹⁵. Se incluyen como inmunoterapia pues la terapia oncolítica parece que funciona de manera importante induciendo RIs ATs.

Biomarcadores tumorales de pronóstico

El cáncer de pulmón es una de las causas principales de mortalidad por cáncer en todo el mundo y responsable de casi 1 de cada 5 muertes por cáncer¹⁶. Clásicamente, las decisiones de tratamiento han sido empíricas y guiadas por la histología del tumor. La quimioterapia basada en derivados con platino sigue siendo la piedra angular del tratamiento. Sin embargo, las tasas de supervivencia siguen siendo bajas, por lo que se necesitan nuevas terapias y estrategias de tratamiento.

El cáncer de pulmón se compone de dos subtipos histológicos principales: el CPCNP, que comprende alrededor del 85% de todos los cánceres de pulmón, y el de células pequeñas (CPCP)¹⁶. El CPCNP (adenocarcinoma y carcinoma escamoso) puede ser definido según las mutaciones recurrentes que ocurren en múltiples oncogenes incluyendo: AKT1, ALK, BRAF, EGFR, HER2, KRAS, MEK1, MET, NRAS, PIK3CA, RET y ROS1 responsables de inducir la tumorigénesis. Rara vez se encuentran estas mutaciones simultáneamente en el mismo tumor.

Los biomarcadores descritos actualmente asociados a cáncer de pulmón incluyen los síntomas del paciente, el historial médico, la histología, las mutaciones, los niveles de expresión de determinadas proteínas, etc. y es interesante valorarlos individualmente y en conjunto, es decir, como

un biomarcador más. Actualmente los dos biomarcadores predictivos para el cáncer CPCNP con un tratamiento indicado son la detección de mutaciones en el gen del EGFR y ALK¹⁷.

Existen diferentes organizaciones reguladoras como la FDA (que es la que tiene mayor peso), la EMA o la PMDA, entre otras, cuya finalidad es mejorar la regulación de los fármacos y sus procedimientos de desarrollo. A pesar de la eficacia de estos dos biomarcadores, hay subtipos de tumores que carecen de biomarcadores de pronóstico, de modo que la investigación y el desarrollo de nuevos marcadores todavía son necesarios^{18,19}. El marcador tumoral ideal debe ser específico de tumor o diferir significativamente de los niveles en pacientes sanos, cuantificable, preciso, reproducible, biológicamente plausible, barato, ser fácil de medir (localización y cantidad) y preferiblemente su nivel de expresión se debe incrementar con la presencia de micrometástasis.

Actualmente existen seis grandes tipos de biomarcadores: (A) Biomoléculas: incluyen principalmente metabolitos o proteínas procedentes de saliva, sangre u orina o tejidos, y suelen ser predictivos de riesgo. (B) Genómicos: procedentes de tejido tumoral, importantes para determinar el diagnóstico, los factores de riesgo, las respuestas o el pronóstico. La clave para su incorporación habitual han sido las nuevas técnicas de secuenciación de ADN (next-generation DNA sequencing) y la propagación del conocimiento (por parte de bases de datos como Cancer Genome Atlas)¹⁷. (C) Transcriptómicos: incluyen metilaciones, modificaciones proteicas, microRNAs y fragmentos largos de RNA no-codificante. Podrían llegar a identificar subclases de cánceres y el pronóstico¹⁷. (D) Proteómicos: mediante espectrometría de masas se ha identificado y validado recientemente 17 proteínas circulantes potencialmente predictivas del CPCNP, clínicamente útiles para el pronóstico del cáncer de pulmón¹⁷. (E) Autoanticuerpos asociados a antígenos tumorales; se han detectado en etapas iniciales del cáncer, incluso antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos, aunque su sensibilidad es del 40 % y sólo están presentes en algunos cánceres. Por contra, la gran especificidad los hace muy útiles en el diagnóstico y pronóstico del riesgo^{20,21}. Entre ellos destacamos los anticuerpos que causan síndromes paraneoplásicos y en especial neurológicos. (F) Biomarcadores inflamatorios: la mayoría de tumores provocan un estado inflamatorio, ya sea porque

la inflamación crónica puede promover oncogénesis o bien porque el propio tumor y el microambiente tumoral producen una respuesta inflamatoria²².

Lamentablemente, la falta de una reproducibilidad analítica (la evolución en el tiempo es un factor decisivo) o la gran variabilidad biológica son un claro obstáculo. Por ello varias investigaciones van dirigidas a obtener modelos estadísticos que puedan determinar la habilidad de los diferentes biomarcadores y complementarlos unos con otros con el fin de determinar qué combinación proporcionará una información suficientemente amplia y eficaz²³.

Inmunodiagnóstico (biomarcadores de la itat)

Como hemos comentado, el microambiente tumoral influye en el desarrollo, progresión y metástasis del cáncer. Por este hecho, varios grupos han demostrado que la fracción inmune del microambiente tumoral tiene valor pronóstico en el cáncer de pulmón. Un número elevado de células supresoras de origen mieloide (MDSC) se ha asociado con malos resultados clínicos^{24,25}. De forma similar, los infiltrados de leucocitos, particularmente el aumento del número de neutrófilos, se han asociado significativamente con peor resultado en pacientes con carcinoma broncoalveolar²⁶⁻²⁸. Las células dendríticas maduras del infiltrado celular también se han utilizado para identificar pacientes en la etapa temprana del CPCNP y alto riesgo de recaída^{29,30}. Por otro lado, el número de macrófagos en el estroma en pacientes con CPCNP es un predictor de tiempo de supervivencia³¹. De manera similar, los mastocitos³², las células T citotóxicas³³, y los linfocitos T colaboradores³⁴ han sido identificados como potenciales factores pronósticos después de la resección en pacientes con CPCNP. Por todo ello, se ha definido una metodología llamada Immunoscore para cuantificar in situ el infiltrado inmune y con él establecer estadios inmunológicos relacionados con el pronóstico del cuadro neoplásico.

Otro aspecto relevante en el estudio de biomarcadores para el tratamiento con inhibidores de puntos de control (en concreto en la vía de PD-1/PD-L1) es la expresión "operativa" de las moléculas implicadas (en este caso la expresión por parte del tumor de PD-L1 o PD-L2). Aunque la

expresión intratumoral de PD-L1 se ha instaurado como biomarcador, definiendo que, como parece lógico, el éxito de los bloqueantes se incrementa cuando los tumores expresan PD-L1, la realidad es que entre algunos pacientes sin expresión de la molécula también aparecen respondedores, posiblemente porque puede cambiar esta expresión con el tiempo, y en cambio el biomarcador se basa en el estudio sobre la muestra disponible.

Por otro lado, la firma de expresión de 11 genes en los fibroblastos asociados a cáncer (CAF) estratifica a los pa-

cientes con CPCNP en grupos de alto y bajo riesgo, asociándolos con la supervivencia³⁵. Para ayudar al estudio de expresión de genes asociados a diferentes cánceres también se ha desarrollado una herramienta, Nanostring®, que identifica la firma de expresión de los diferentes tumores mediante sondas específicas.

En conjunto, cabe tener presente que los biomarcadores son factores dinámicos que cambian con la evolución del tumor (incluyendo en ella la evolución del SI).

Nombre genérico	Diana	Tipo de anticuerpo	Aprobado cáncer pulmón. EE.UU (UE)
Bevacizumab	VEGF	Hu IgG1	2015 (2016)
Ramucirumab	VEGFR2	Hu IgG1	2014 (2016)
Bavituximab	PS	Hu IgG1	Fase III CPCNP
Patritumab	HER3	Hu IgG1	Fase III CPCNP
Rilotumumab	HGF	Hu IgG2	Fase I-II/II-III CPCNP
Cetuximab	EGFR	Qui IgG1	Fase III CPCNP
Sacituzumab	TROP-2	Hu /ADC	Fase I-II CPCNP/CPCP
Demcizumab	DDL4	Hu IgG2	Fase I-II CPCP
Nivolumab	PD1	Hu IgG4	2015 (2015)
Pembrolizumab	PD1	Hu IgG4	2016 (2016)
Atezolizumab	PD1	Hu IgG1	Fase III CPCNP
Durvalumab	PD-L1	Hu IgG1	Fase III CPCNP
Avelumab	PD-L1	Hu IgG1	Fase III CPCNP
Ipilimumab	CTLA-4	Hu IgG1	Fase II CPCP
Tremelimumab	CTLA-4	Hu IgG2	Fase III CPCNP

ADC, conjugado de anticuerpo y fármaco (*antibody-drug conjugate*); CPCNP, cáncer no microcítico de pulmón; CPCP cáncer de pulmón de células pequeñas; CTLA-4, antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico; DDL4, ligando tipo delta 4; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; HER3 receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano; HGF, factor de crecimiento de hepatocitos; Hu humano; Hz, humanizado; IgG Inmunoglobulina G; PD-1 Proteína de muerte celular programada; PD-L1, Ligando para la proteína de muerte celular programada 1; PS, fosfatidilserina; Qui, quimérico; TROP-2, traductor de señal de calcio asociado al tumor 2; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR2, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular.

Tabla II: Principales anticuerpos monoclonales que están siendo utilizados en distintas indicaciones de los diversos tipos de cáncer de pulmón.

Tratar el cáncer de pulmón con anticuerpos monoclonales

(Tabla II)

Los pacientes con CPCNP avanzado han sido tratados principalmente con quimioterapia basada en platino y otros agentes citotóxicos que incrementaron la supervivencia, pero más recientemente la combinación de la quimioterapia con anticuerpos específicos ha mejorado esos resultados en los diferentes tipos de cáncer de pulmón.

Los anticuerpos monoclonales (AcMos) son moléculas, generadas en el laboratorio que pretenden reequilibrar la compleja red de interacciones moleculares y celulares que componen la respuesta inmunitaria, a partir de su alta especificidad y variable afinidad frente a antígenos encontrados en el tumor, pudiendo producir acciones bloqueadoras o inhibidoras.

El nombre genérico de los biológicos se ha intentado estandarizar con codificación a través de prefijos, infijos y sufijos sobre una raíz identificadora, generando nombres que nos informan sobre su origen y modificaciones (aunque a veces parecen impronunciables y son más complicados que los comerciales).

Las terapias más clásicas y que llevan más tiempo dando buenos resultados con el uso de anticuerpos son, entre otras: los anti-EGFR (cetuximab, necitumumab); usados en el tratamiento de primera línea contra el cáncer de colon, los anti-CD20 (rituximab) usados en el linfoma no Hodgkin³⁶ o los anti-CD52 (alemtuzumab) en la leucemia linfática crónica.

Varios AcMos contra dianas tumorales concretas han sido aprobados por la FDA para tratar el cáncer de pulmón, incluyendo bevacizumab, anticuerpo monoclonal dirigido frente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)³⁷, impidiendo así la angiogénesis y ramucirumab, otro inhibidor de la angiogénesis (VEGFR2) que puede utilizarse para el tratamiento del CPCNP.

Otros AcMos que actualmente se están probando en ensayos clínicos para los pacientes con cáncer de pulmón³⁸, son: (a) Baviximab, frente a la fosfatidil-serina, con docetaxel en el CPCNP no escamoso. (b) Patritumab, frente al factor de crecimiento epidérmico humano receptor-3 (HER3), se

administra en combinación con erlotinib; en CPCNP localmente avanzado o metastásico. (c) Rilotumumab, frente al factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), en células escamosas de CPCNP, sólo y junto con erlotinib para CPCNP recurrente o progresivo (tratado con quimioterapia previa). (d) Cetuximab, anti-EGFR, en CPCNP en estadio IIIB eliminables mediante cirugía. (e) Sacituzumab, un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), anti Trop-2, en cánceres epiteliales, incluyendo CPCNP y CPCP. (f) Demcizumab, contra DLL4, un activador de la vía de señalización de Notch (que se sabe que es importante en las células madre de cáncer y el cáncer), en combinación con quimioterapia en CPCP en etapa extensiva.

Pero hablando de inmunoterapia, lo que cabe resaltar es la reciente estrategia basada en los inhibidores de punto de control para "revertir el cansancio celular". Esta propuesta representa un extraordinario avance terapéutico y constituye "un antes y un después" en el tratamiento oncológico: (A) La administración intravenosa de anticuerpos monoclonales IgG anti-PD-1 ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del CPCNP, y de hecho, dos anticuerpos monoclonales anti-PD1, como nivolumab y pembrolizumab, fueron aprobados por la EMA y la FDA en 2015 para su uso en el tratamiento del CPCNP en estado avanzado (metastásico) y en los refractarios o no respondedores a la quimioterapia basada en platino. Otros inhibidores de punto de control PD-1 / PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) también están en las últimas etapas de los ensayos clínicos³⁸. (B) Bloqueando la señal inhibidora de CTLA-4, está el Ipilimumab, que actúa estimulando la proliferación y activación de los linfocitos T frente a las células tumorales, fue el primer tratamiento de ITAT con AcMos que demostró ser capaz de prolongar la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico. En la actualidad se está probando en ensayos clínicos para el cáncer de pulmón³⁸. Tremelimumab, es otro anticuerpo inhibidor de CTLA-4 en desarrollo.

Un aspecto a tener en cuenta es que si bien el uso de monoclonales se ha centrado en la monoterapia, parece bastante madura la idea de que una gran parte de cánceres necesitan de la combinación de diversas estrategias de actuación para ser eficaces³⁹. Dos combinaciones diferentes (nivolumab + ipilimumab y durvalumab + tremelimumab) se están probando en ensayos clínicos de fase III en com-

paración con la quimioterapia estándar como tratamiento de primera línea para CPCNP tanto PD-L1-positivo como PD-L1-negativas³⁸. No es aventurado pensar que pueda ser necesario definir pautas para concretar los tiempos en que cada aproximación pueda añadir sus efectos con el máximo sinergismo.

Cabe destacar que para una evaluación correcta de los efectos de todos estos tratamientos de inmunoterapia, se modificaron hace unos pocos años los criterios de evaluación para tumores sólidos introduciendo los criterios iRECIST (Immune-RECIST; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), y resultaron definitivos para la valoración positiva de la ITAT.

Estrategias de inmunoterapia y ensayos clínicos

Se están desarrollando múltiples ensayos clínicos que incluyen el uso de vacunas para el tratamiento de CPCNP, tanto en estadio inicial como avanzado. Esta estrategia se basa en la estimulación de la RI contra antígenos tumorales, y actualmente existen dos vacunas en desarrollo clínico con mucho potencial para curar el CPCNP: la vacuna MAGE-A3, indicada para estadios I-IIIa y el liposoma BLP25 indicado en el estadio III²³. BLP25 es un liposoma con 25 aminoácidos de la región variable de MUC1 combinada con el adyuvante monofosforil lípido A. MUC1 está sobre-expresada y contiene una glicosilación aberrante en algunos tumores (incluido el CPCNP). En un ensayo clínico fase II (todavía no concluido) el 38% de los pacientes en estadio IIIB y un 62% en estadio IV con CPCNP mejoraban o permanecían estables después del tratamiento con quimioterapia de primera línea y BLP25 o radioterapia y BLP25. La toxicidad fue bien tolerada y no se reportó ningún efecto adverso grave^{23, 40, 41}.

Otra propuesta es la de Belagenpumatucel-L; basada en la molécula TGF- β modificada. El TGF- β está implicado en promover la diferenciación celular e inhibir el crecimiento y en algunos tumores se expresa mucho más, lo que conlleva inmunodepresión, proporcionando una ventaja para el tumor. En un ensayo clínico en CPCNP avanzado (61 pacientes, estadio IIIB-IV) un 15% tuvo una respuesta parcial y un 59% respuesta completa en un seguimiento de 4

meses (aunque en una fase II del estudio con 20 pacientes en estadio IV no se observaron respuestas parciales o completas, pero sí se estabilizó la enfermedad). No se describieron efectos adversos graves^{23, 42}.

También se plantea la vacuna EGR (CIMAvax EGF) que es una forma recombinada de EGF con una proteína derivada de *Neisseria meningitidis* como adyuvante, que actúa estimulando la producción de anticuerpos específicos contra EGF, evitando así la unión del receptor y por lo tanto inhibiendo el crecimiento celular. En un estudio de fase II con CPCNP en estadio avanzado y previa quimioterapia, observaron que los pacientes que incrementaron los niveles de anticuerpo anti-EGF presentaban mejor pronóstico. No se describieron efectos adversos graves^{23, 43}.

TG4010 es un vector viral recombinante que consiste en el virus Ankara atenuado y genéticamente modificado para expresar MUC1 y la IL-2. En un estudio en fase IIB en 1480 pacientes con CPCNP avanzado y expresión de MUC1, observaron mejores resultados (40%) en el grupo que había recibido la terapia combinada respecto al grupo que solamente había recibido la quimioterapia. La combinación de dicho tratamiento no causó un incremento significativo de la toxicidad y el 43% de los pacientes experimentaron remisión completa (seguimiento de 6 meses), aunque el análisis celular de la respuesta inmune contra MUC1 no mostró diferencia entre los pacientes vacunados y los no vacunados^{44, 45}.

Últimos avances en inmunoterapia

Actualmente hay varios ensayos clínicos en curso centrados en el uso de células dendríticas, TILs y CARs combinados con las terapias convencionales para tratar el CPCNP.

Entre las propuestas con CAR destacamos dos ensayos clínicos de fase I, todavía en fase de reclutamiento de pacientes, el NCT02862028, centrado en un CART anti-HER+, con secreción de anti-PD1 para pacientes con tumor sólido (pulmón, hígado o estómago) en fase avanzada EGFR/HER2/HER4 positivos, y el NCT02876978, un CART anti-GPC3 (CARs dirigidos contra Glypican-3) dirigido a pacientes con carcinoma de pulmón de células escamosas refractario o recurrente.

Basados en la terapia de los TILs, encontramos en curso por ejemplo el ensayo clínico en fase II, NCT01820754, en el cuál se evalúa si la combinación de quimioterapia neoadyuvante (quimioterapia previa a la cirugía) más ipilimumab incrementa el número de TILs circulantes en un perfil concreto de pacientes con CPCNP (TILs específicos de antígenos tumorales con niveles de entre 0-20%).

Con células dendríticas encontramos ensayos clínicos ya finalizados, como el NCT00442754, basado en una vacuna con células dendríticas autólogas pulsadas con lisados celulares de melanoma alogénicos combinados con el inhibidor Cox-2 (celecoxib) para el tratamiento de pacientes en estado avanzado o metastásico de CPCNP.

Estos ensayos se encuentran en curso y sus resultados todavía no se han publicado.

Conclusiones

La ITAT como tratamiento para CPCNP es ya mucho más que un tratamiento con mucho futuro: diversos estudios clínicos que incluyen la administración de vacunas y anticuerpos monoclonales aportan resultados definitivos muy positivos. Aun así, hay aspectos todavía pendientes de resolver; entre ellos y uno de los más necesarios, la validación de biomarcadores de respuesta. PD-L1 es un buen candidato como marcador de respuesta; sin embargo, estudios recientes sugieren que en pacientes en los que sus tumores han perdido la expresión de PD-L1 también podrían tener una respuesta favorable, posiblemente por su acción sobre la RI. Urge también el desarrollo de un protocolo de tratamiento óptimo que incluya una guía de terapia combinada. Estas cuestiones junto con otras que vayan apareciendo se irán resolviendo con los resultados obtenidos de los ensayos clínicos que todavía están en desarrollo.

Agradecimientos: Los autores quieren agradecer las ayudas del Instituto de Salud Carlos III (PI13/00676, PIE13/0033 y PIC14/000) y del Hospital Clínic (Ajut Josep Font 2015).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3: 991 - 8.

2. Algarra I, Ohlén C, Pérez M, Ljunggren HG, Klein G, Garrido F, et al. NK sensitivity and lung clearance of MHC-class-I-deficient cells within a heterogeneous fibrosarcoma. *Int J Cancer* 1989;44:675 - 80.

3. Ericsson C, Seregard S, Bartolazzi A, Levitskaya E, Ferrone S, Kiessling R, et al. Association of HLA class I and class II antigen expression and mortality in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2153 - 6.

4. Creelan BC. Update on immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Control* 2014;21:80-89.

5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711 - 23.

6. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012;366: 2517 - 9.

7. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366: 2443 - 54.

8. Melero I, Hirschhorn-Cymerman D, Morales-Kastresana A, Sanmamed MF, Wolchok JD. Agonist antibodies to TNFR molecules that costimulate T and NK cells. *Clin Cancer Res* 2013;19:1044 - 53.

9. Vacchelli E et al. Trial watch: Dendritic cell-based interventions for cancer therapy. *Oncoimmunology* 2013;2(10): e25771.

10. Jiang J, et al. Cytokine-induced killer cells promote antitumor immunity. *J Transl Medicine* 2013;11:83.

11. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011; 365:725 - 33.

12. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Coewill LG et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Science Transl Med* 2013;5:177ra38.

13. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg, SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012;12:269 - 81.

14. De Miguel D, Basáñez G, Sánchez D, Galán P, Marzo I, Larrad L, et al. Tethering Apo2L/TRAIL to liposomes overcomes chemoresistance of human hematological tumor cells. *Mol Pharm* 2013;10:893 - 904.

15. Rudin CM, Poirier JT, Senzer NN et al) Phase I clinical study of Seneca Valley Virus (SVV-001), a replication-competent picornavirus, in advanced solid tumors with neuroendocrine features. *Clin Cancer Res* 2011;17:888-895.

16. Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: new biological insights and recent therapeutic advances. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):91-112.

17. Vargas AJ, Harris CC. Biomarker development in the precision medicine era: lung cancer as a case study. *Nat Rev Cancer*. 2016 Aug;16(8):525-37.

18. US Food and Drug Administration (FDA). URL: www.fda.gov/
19. Leigh NB, Rekhman N, Biermann WA, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 10;32(32):3673-9.
20. Atwater T, Massion PP. Biomarkers of risk to develop lung cancer in the new screening era. *Ann Transl Med*. 2016 Apr;4(8):158.
21. Zhong L, Coe SP, Stromberg AJ, et al. Profiling tumor-associated antibodies for early detection of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006 Jul;1(6):513-9.
22. Inflammation and cancer. Coussens LM et al. *Zena Werb Nature*. 2002, December 19; 420(6917): 860-867.
23. Forde PM, Reiss KA, Zeidan AM, Brahmer JR. What lies within: novel strategies in IT for NSCLC. *Oncologist*. 2013;18(11):1203-13.
24. Diaz-Montero CM, Salem ML, Nishimura MI, Garrett-Mayer E, Cole DJ, Montero AJ. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:49-59.
25. Sharma S, Dubinett S, Salgia R. CD14(+)/S100A9(+) myeloid-derived suppressor cells portend decreased survival in patients with advanced lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:940-941.
26. Belloq A, Antoine M, Flahault A, Philippe C, Crestani B, Bernaudin JF, Mayaud C, Milleron B, Baud L, Cadranel J. Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome. *Am J Pathol* 1998;52:83-92.
27. Eck M, Schmausser B, Scheller K, Brändlein S, Müller-Hermelink HK. Pleiotropic effects of CXCL chemokines in gastric carcinoma: differences in CXCL8 and CXCL1 expression between diffuse and intestinal types of gastric carcinoma. *Clin Exp Immunol* 2003;134:508-515.
28. Kimura YN, Watari K, Fotovati A, Hosoi F, Yasumoto K, Izumi H, Kohno K, Umezawa K, Iguchi H, Shirouzu K et al. Inflammatory stimuli from macrophages and cancer cells synergistically promote tumor growth and angiogenesis. *Cancer Sci* 2007;98:2009-2018.
29. Al-Shibli K, Al-Saad S, Donnem T, Persson M, Bremnes RM, Busund LT. The prognostic value of intraepithelial and stromal innate immune system cells in non-small cell lung carcinoma. *Histopathology* 2009;55:301-312.
30. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, Heudes D, Wislez M, Poulot V, Rabbe N, Laurans L, Tartour E, de Chaisemartin L et al. Long-term survival for patients with non-small cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol* 2008;26:4410-4417.
31. Dai F, Liu L, Che G, Yu N, Pu Q, Zhang S, Ma J, Ma L, You Z. The number and microlocalization of tumor-associated immune cells are associated with patient's survival time in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2010;10:220.
32. Takanami I, Takeuchi K, Naruke M. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer* 2000; 88:2686-2692.
33. Al-Shibli KI, Donnem T, Al-Saad S, Persson M, Bremnes RM, Busund LT. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:5220-5227.
34. Wakabayashi O, Yamazaki K, Oizumi S, Hommura F, Kinoshita I, Ogura S, Dosaka-Akita H, Nishimura M. CD4+ T cells in cancer stroma, not CD8+ T cells in cancer cell nests are associated with favorable prognosis in human non-small cell lung cancers. *Cancer Sci* 2003;94:1003-1009.
35. Navab R, Strumpf D, Bandarchi B, Zhu CQ, Pintilie M, Ramnarine VR, Ibrahimov E, Radulovich N, Leung L, Barczyk M et al. Prognostic gene-expression signature of carcinoma-associated fibroblasts in non-small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:7160-7165.
36. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825 - 33.
37. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber H-P, Novotny W. nDiscovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391 - 400.
38. www.ClinicalTrials.gov
39. Wolchok J.D. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J. Med*. 2013;362(2):122-133.
40. Decoster L, Wauters I, Vansteenkiste JF. Vaccination therapy for non-small-cell lung cancer: review of agents in phase III development. *Ann Oncol* 2012 Jun;23(6):1387-93.
41. Butts C, Maksymiuk A, Goss G, et al. Updated survival analysis in patients with stage IIB or IV non-small-cell lung cancer receiving BLP25 liposome vaccine (L-BLP25): phase IIB randomized, multicenter, open-label trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011 Sep;137(9):1337-42.
42. Nemunaitis J, Nemunaitis M, Senzer N, et al. Phase II trial of Belagenpumatucel-L, a TGF-beta2 antisense gene modified allogeneic tumor vaccine in advanced non small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Cancer Gene Ther*. 2009 Aug;16(8):620-4.
43. Gonzalez Marinello GM, Santos ES, Raez LE. Epidermal growth factor vaccine in non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12: 439-45.
44. Ramlau R, Quoix E, Rolski J et al. A phase II study of Tg4010 (Mva-Muc1-II2) in association with chemotherapy in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:735-44.
45. ClinicalTrials.gov. Phase IIB/III Of TG4010 immunotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01383148&Search> Search. Accessed September 11, 2013.

Corticoides inhalados y óxido nítrico exhalado en el tratamiento de la tos crónica

ANNA FERRER FRANCO

FED Alergología del Hospital de Llíria.
Complejo Hospitalario Arnau-Llíria. Valencia.

nierika.anna@gmail.com

RESUMEN

En pacientes no fumadores que no reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se recomienda tratar la tos crónica de forma empírica y escalonada para cubrir sus principales causas (asma bronquial, goteo retrorinal, bronquitis eosinofílica y reflujo gastroesofágico).

Algunos estudios han hallado mejoría de la tos crónica tras tratamiento con corticoides independientemente de su causa, por lo que es un tratamiento a considerar en este grupo de pacientes aún cuando no exista un diagnóstico de asma si otros tratamientos de las principales causas de tos crónica no han sido eficaces o lo han sido sólo parcialmente. En estos casos sería preferible utilizar corticoides inhalados por sus menores efectos adversos.

La determinación de óxido nítrico en aire exhalado (ENO) pudiera ser útil para predecir la respuesta al corticoide en pacientes con tos crónica. Algunos estudios han encontrado una buena capacidad predictiva de ENO para identificar respondedores a corticoides, aunque la mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios eran asmáticos. Al estudiar pacientes no asmáticos, otros autores no encontraron esta utilidad predictiva del ENO y, por tanto, este dato no permitiría superar el algoritmo diagnóstico-terapéutico que propugnan las guías.

Palabras clave: tos crónica, corticoides inhalados, óxido nítrico en aire exhalado.

Introducción

La tos es un motivo de consulta frecuente tanto en atención primaria como en la especializada con una prevalencia del 10 al 30% estimada en estudios epidemiológicos europeos y americanos^{1,2}. En la mayoría de los pacientes con tos persistente es necesario un abordaje disciplinado y sistemático coordinado entre los médicos de atención primaria

y especializada para alcanzar una respuesta favorable al tratamiento.

Según su duración, la tos se ha clasificado como tos aguda, que sería aquella con una duración de una a tres semanas; subaguda o post-infecciosa, con una duración comprendida entre tres y ocho semanas; y crónica, cuando persiste más allá de las ocho semanas³. A esta definición de tos crónica es a la que nos vamos a referir a lo largo de esta revisión.

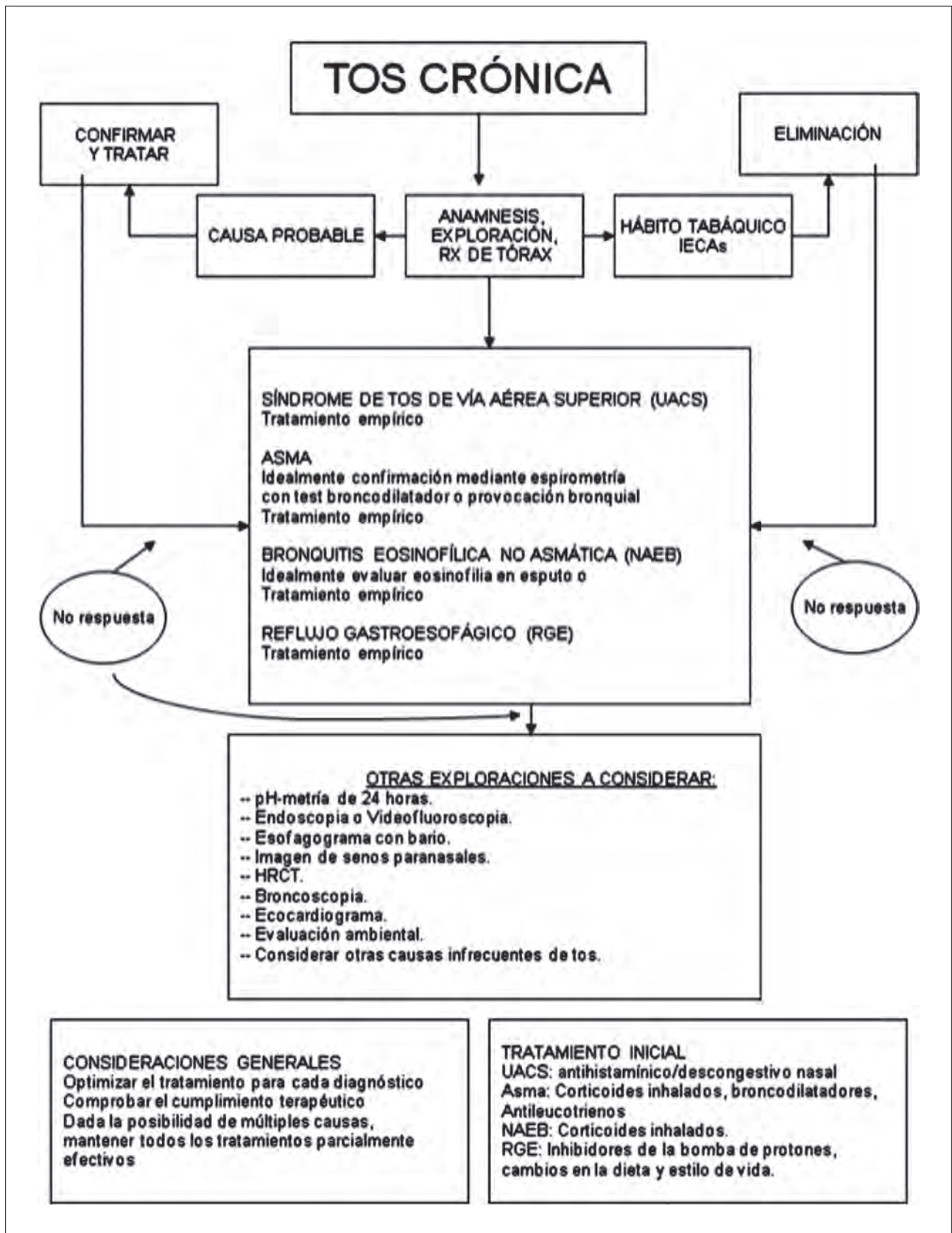


Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en pacientes con tos crónica.

Causas de tos crónica

Hace varias décadas se propuso un diagnóstico anatómico de la tos basándose en las localizaciones anatómicas de los receptores de la tos⁴. Desde entonces, los diferentes autores han asumido este protocolo con ligeras variaciones⁵.

Así, en el 90% de pacientes inmuno-competentes, no fumadores, que no reciben tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y con radiografía de tórax y senos paranasales normales, se asume que las principales causas de tos crónica son:

- Síndrome de la tos de vía respiratoria superior (anteriormente conocido como goteo retrorinal). Es una patología muy frecuente (en la mayoría de estudios publicados es la causa más frecuente, sola o en combinación).
- Asma bronquial (en su vertiente clásica o como tos equivalente de asma).
- Reflujo gastroesofágico. Según algunos autores es responsable de los síntomas de tos crónica hasta en un 40% de los adultos con tos crónica.
- Bronquitis eosinofílica y tos atópica.

De esta manera, ante un paciente con tos crónica, no fumador, que no toma IECAs, el American College of Chest Physicians (ACCP)¹ recomienda un algoritmo en el que según la anamnesis y la exploración física se proponen pruebas y tratamientos escalonados para descartar cada una de las principales causas de tos crónica. Si alguno de los tratamientos es parcialmente eficaz, se mantiene y se le añaden otros para tratar otras posibles causas de tos crónica. En el caso de que no haya respuesta se añaden estudios diagnósticos específicos. (Figura 1).

Tos crónica e inflamación

Desde hace años se ha relacionado la tos crónica con la presencia de inflamación en la vía aérea. Algunos autores han encontrado en muestras de biopsia bronquial de estos pacientes infiltrado inflamatorio, de predominio eosinofílico o linfocítico, comparado con muestras de pacientes sanos sin tos⁶. En pacientes con tos crónica también se han observado fenómenos inflamatorios y de remodelado de la vía

aérea, como crecimiento de la membrana basal, hiperplasia de células caliciformes con aumento de la capa de músculo liso, prominencia de vasos sanguíneos e incremento de vascularización con perfil de expresión de factor VIII⁷.

En esta línea, se ha encontrado aumento de marcadores de inflamación (incremento en las concentraciones de mediadores de mastocitos como histamina, prostaglandinas y cisteinil-leucotrienos) en vía aérea en muestras de esputo inducido en pacientes con tos crónica⁸. Otros autores, sin embargo, plantean que los cambios inflamatorios observados en la vía aérea en estos individuos son secundarios al trauma inducido por la tos^{9,10}, por lo que no aportarían información suficiente para identificar la causa subyacente, pues serían más bien una consecuencia del propio hecho de toser.

Respuesta de la tos crónica al tratamiento con corticoides

Como se ha indicado previamente, en algunos pacientes con tos crónica puede identificarse inflamación bronquial eosinofílica que puede deberse a asma, bronquitis eosinofílica, tos atópica o enfermedades que afecten a la vía aérea superior, como la rinitis alérgica. Teniendo en cuenta la exquisita sensibilidad de la inflamación eosinofílica a los efectos benéficos de los esteroides inhalados, parece lógico postular que los pacientes con tos crónica e inflamación bronquial eosinofílica pudieran responder al tratamiento con esteroides inhalados, independientemente de la causa de la tos.

Diversos estudios se han ocupado de determinar la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados en pacientes con tos crónica. La tabla I resume los principales estudios que vamos a comentar. Una revisión¹¹ abarcaba un total de 13 estudios en los que se investigaba la respuesta terapéutica en pacientes con tos equivalente de asma. No obstante, sólo 2 de estos estudios incluían como tratamiento los esteroides inhalados (beclometasona). Además, el número de pacientes tratados era pequeño, la respuesta terapéutica escasa y sólo uno de los estudios analizados incluía un grupo control de pacientes tratados con placebo. Así las cosas, los autores de la revisión concluyeron que los argumentos científicos para recomendar la utilización de los esteroides inhalados en los pacientes con tos equivalente de asma eran escasos.

Autores	Molécula	Dosis	Mejoría	Observaciones
Boulet et al. ¹²	Beclometasona	2.000 mcg/día	Sí	Mejora un 31 % de pacientes independientemente de la causa de la tos
Ribeiro M et al. ¹⁵	Beclometasona	1.500 mcg/día	Sí	Los que no mejoran: prednisona oral 20 mg
Chaudhuri et al. ¹³	Fluticasona	1.000 mcg/día	Si	14 días de tratamiento.
Pizzichini et al. ¹⁴	Budesonida	800 mcg/día	No	No eosinofilia bronquial
Davies et al. ¹⁷	Fluticasona	2.000 mcg/día	Si	Población pediátrica
Ponsioen et al. ¹⁶	Fluticasona	1.000 mcg/día	Si	Tos > 2 semanas

Tabla I: Estudios que evalúan la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados en pacientes con tos crónica.

Boulet et al.¹² realizaron un estudio cruzado, doble ciego controlado con placebo, en pacientes con tos de más de 4 semanas de duración a los que administraron dipropionato de beclometasona inhalada durante 4 semanas, seguido de 4 semanas de placebo. No encontraron diferencias significativas en la puntuación de síntomas entre ambos grupos de tratamiento. No obstante, un 31% de los pacientes encontraron una mejoría con el tratamiento con esteroides, independientemente de la causa de la tos.

Varios estudios se han propuesto como objetivo determinar la eficacia del tratamiento con corticoides inhalados en pacientes con tos crónica, así como su efecto sobre células y marcadores de inflamación en la vía aérea. Así Chaudhuri¹³ y colaboradores en pacientes con tos crónica de más de un año de evolución en los que encontraron signos de inflamación (elevación del óxido nítrico en aire exhalado [ENO], aumento de la celularidad y de la proporción de neutrófilos en esputo y una correlación de los niveles de ENO con la proporción de eosinófilos en esputo), evaluaron la eficacia de la administración de 1.000 mcg al día de propionato de fluticasona inhalada durante 14 días. Estos autores encontraron una mejoría significativa tanto de la clínica (medida mediante escala analógica visual) como de los marcadores de inflamación bronquial: disminución de proteína catiónica del eosinófilo [ECP] en esputo, así como de ENO y monóxido de carbono (CO) en aire exhalado. Las

variables consideradas como predictoras de la respuesta al tratamiento fueron los niveles de ENO, el número de eosinófilos, los valores de ECP en esputo y los niveles de IgE total en suero.

Pizzichini y colaboradores¹⁴ por su parte hallaron que, tras analizar las características de los sujetos con tos crónica y excluir a aquellos con diagnóstico de asma, síndrome de la tos asociada a patología de vía respiratoria superior y enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE), ningún paciente tenía eosinofilia bronquial ni se le detectaba respuesta a corticoides inhalados. Según estos autores, la respuesta a corticoides en estos pacientes con tos depende de la existencia de inflamación eosinofílica y por tanto únicamente las patologías responsables de la tos asociadas a este tipo de inflamación son las que pueden beneficiarse del tratamiento con esteroides inhalados.

Otros autores, como Ribeiro¹⁵ y colaboradores, afirman que es posible que la tos de menor duración responda mejor a corticoides y que alargar el tiempo de tratamiento y la dosis de corticoides podría aumentar el número de respondedores. Para demostrar esta hipótesis realizaron un estudio en pacientes con tos crónica, definiendo como variable principal la disminución de las puntuaciones de los síntomas diarios de tos durante un periodo de tratamiento de 14 días con 1.500 mcg al día de beclometasona inhalada.

Obtuvieron una resolución completa de la tos en el 82% de los pacientes que habían sido tratados con beclometasona y en el 15% de pacientes que habían recibido placebo. Al comparar ambos grupos, encontraron que los tratados con beclometasona habían mejorado significativamente la puntuación de síntomas y los valores de la escala analógica visual (VAS) respecto al grupo control, pero no encontraron ninguna relación entre la intensidad de la hiperrespuesta bronquial y la respuesta al tratamiento.

En los pacientes pertenecientes al grupo activo que no mejoraron con beclometasona inhalada, se administró adicionalmente un tratamiento con 20 mg al día de prednisona oral durante 15 días y la mayoría (84%) mejoraron sustancialmente. A los pacientes restantes se les administró idénticas dosis de prednisona oral más omeprazol 40 mg oral a diario durante 12 semanas, y la tos desapareció en todos los pacientes. A la luz de estos resultados los autores concluyeron que el tratamiento con beclometasona a altas dosis es muy eficaz para tratar a pacientes con tos crónica y que las resoluciones parciales podrían mejorarse aumentando la dosis y el tiempo de tratamiento con esteroides.

Dos autores más han encontrado mejoría en las puntuaciones de síntomas en pacientes con tos crónica en tratamiento con altas dosis de propionato de fluticasona inhalada. Ponsioen¹⁶ y colaboradores, en adultos no fumadores a los que administraban 500 mcg de propionato de fluticasona cada 12 horas durante dos semanas, y Davies¹⁷ y colaboradores en población pediátrica tratada con propionato de fluticasona a dosis de 1 mg cada 12 horas durante tres días y posteriormente 500 mcg cada 12 horas durante 11 días. En este último estudio, a pesar de que en el grupo activo se encontró una mejoría significativamente mayor que en el grupo placebo, al final del tratamiento el grupo placebo experimentó una mejoría muy notable y este hecho sugiere a los autores que probablemente la propia evolución de la tos es hacia la mejoría independientemente del tratamiento administrado. Por tanto, no estaría justificado el uso de corticoides a dosis altas, habida cuenta de los efectos secundarios que puede tener en el desarrollo normal del niño.

Prieto y colaboradores¹⁸ en 2009 encontraron una mejoría significativa de la puntuación de tos en un 44% de individuos con tos crónica no asmática tras tratamiento con 200 mcg al día de propionato de fluticasona inhalada durante

un mes, aunque esta mejoría no se relacionaba con la presencia de hiperrespuesta bronquial a agentes broncoconstrictores directos o indirectos (metacolina y adenosina 5' monofosfato (AMP), respectivamente), ni con la variabilidad circadiana del flujo espiratorio máximo, ni tampoco con marcadores de inflamación de vía aérea como el ENO.

Una reciente revisión de la Cochrane¹⁹ acerca de la eficacia de los esteroides inhalados en los pacientes con tos subaguda y crónica ha concluido que no existen suficientes datos para apoyar el uso de tratamiento empírico con esteroides inhalados en la tos crónica de origen desconocido. En consecuencia, se recomienda dentro de lo posible, filiar la causa de la tos antes de iniciar el tratamiento.

En resumen, parece que el tratamiento con corticoides pudiera ser de utilidad en un porcentaje amplio de pacientes con tos crónica, independientemente de su causa. Sin embargo, los efectos nocivos de altas dosis de corticoides desaconsejan el tratamiento con corticoides sistémicos y aconsejarían un tratamiento empírico con corticoides inhalados en aquellos pacientes en los que el tratamiento para las principales causas de tos crónica no haya resultado eficaz o lo haya sido sólo parcialmente, al tiempo que se realizan las pruebas diagnósticas para filiar la causa de la tos.

Valor predictivo del óxido nítrico para evaluar la respuesta terapéutica a corticoides inhalados

El óxido nítrico (NO) se ha propuesto como un marcador no invasivo de inflamación en la vía aérea. Se ha encontrado una correlación entre los niveles de óxido nítrico exhalado (ENO) y la eosinofilia periférica, y también en muestras de biopsia bronquial, lavado broncoalveolar y esputo inducido^{20,21,22}, aunque esta correlación es débil. Payne y colaboradores²³ objetivaron que la correlación se observaba únicamente en pacientes con asma que permanecían sintomáticos a pesar del tratamiento con corticoides y no en aquellos con buena respuesta a los mismos.

Oh y colaboradores²⁴ reclutaron 117 pacientes no fumadores, con tos de más de tres semanas de duración (subaguda y crónica), con pruebas funcionales y de imagen normales

y sin tratamiento con broncodilatadores o corticoides, con el fin de evaluar si la determinación de ENO era útil para diagnosticar bronquitis eosinofílica sin asma (NAEB) en pacientes con tos crónica. Obtuvieron valores de ENO y porcentajes de eosinófilos en esputo inducido significativamente mayores en los pacientes con NAEB o asma que en el grupo de pacientes con 'otras causas de tos'. Además, los valores de eosinófilos y de ENO se correlacionaban en estos grupos de pacientes. La mayor sensibilidad y especificidad se obtuvo con un punto de corte de ENO de 31.7 ppb. Con este punto de corte la determinación mostraba sensibilidad del 86%, especificidad del 76%, valor predictivo positivo del 47% y valor predictivo negativo del 95%. Según los autores, el aumento de ENO no es suficiente para diagnosticar una NAEB por su baja sensibilidad y valor predictivo positivo, pero los valores bajos de ENO sí que podrían descartarla.

Otros dos estudios mostraron niveles de ENO elevado en pacientes con bronquitis eosinofílica^{25,26}, y parece que en estos pacientes se encuentra aumentada también la eosinofilia en el lavado broncoalveolar (BAL), a diferencia de lo que ocurre en pacientes con tos "atópica". Además, se ha encontrado una correlación inversa de los niveles de óxido nítrico con la hiperrespuesta bronquial frente a metacolina en asma leve²⁰ y también con la hiperrespuesta bronquial frente a AMP en asmáticos²⁷.

Dada la correlación hallada entre niveles de óxido nítrico en aire exhalado y la eosinofilia en vía aérea tanto en pacientes con asma como en pacientes con rinitis alérgica, se ha postulado que la presencia de concentraciones elevadas de ENO estaría identificando la presencia de la inflamación eosinofílica.

Se ha publicado un estudio²⁸ que evaluaba la capacidad de ENO para discriminar entre pacientes con y sin inflamación eosinofílica de la vía aérea (fundamentalmente asma clásica, tos equivalente de asma y bronquitis eosinofílica). Encontraron un 60.3% de pacientes con reflujo gastroesofágico entre las causas de tos sin inflamación eosinofílica. Al analizar el punto de corte que presentaba mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar procesos que cursaban con inflamación eosinofílica y otras situaciones, encontraron que para ENO el punto de 33 ppb mostraba una sensibilidad del 60,5% y una especificidad del 100%

únicamente en aquellos pacientes con inflamación eosinofílica que además tenían reflujo gastroesofágico. En contraste, en el grupo de pacientes con inflamación eosinofílica sin reflujo la especificidad de el punto de corte era del 28%. A la luz de estos resultados, los autores sugirieron que debería tenerse en cuenta la presencia o no de reflujo gastroesofágico a la hora de interpretar los valores de ENO en el diagnóstico de tos crónica asociada con inflamación eosinofílica de la vía aérea.

A pesar de la correlación entre eosinofilia y ENO, parece que estos dos parámetros de inflamación no son expresión de los mismos aspectos de la inflamación de la vía aérea y, por tanto, no serían intercambiables a la hora de diagnosticar o evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con clínica respiratoria secundaria a inflamación eosinofílica.

Se ha postulado que un valor de ENO >35 ppb, en un paciente que nunca ha tomado corticoides y presenta síntomas respiratorios, es compatible con asma²⁹. No obstante, no hay datos experimentales que soporten esta afirmación. Una de las presumibles utilidades de la determinación del ENO pudiera ser la capacidad para predecir la respuesta a la terapia con corticoides orales³⁰ e inhalados³¹ en pacientes con asma y también en pacientes con tos crónica.

Smith³² y colaboradores, evaluaron la capacidad del ENO para predecir qué pacientes con síntomas respiratorios inespecíficos responderían favorablemente al tratamiento con corticoides inhalados. En este estudio simple ciego, cruzado, controlado con placebo, en el que se incluyeron también pacientes fumadores, se evaluaron 52 pacientes con síntomas respiratorios inespecíficos que fueron tratados durante 4 semanas con placebo y durante otras 4 semanas con propionato de fluticasona inhalada a dosis de 250 mcg cada 12 horas. Del total de individuos, 27 tenían asma, 13 síndrome de tos de vía aérea superior (UACS), 4 bronquitis, 4 ERGE, 2 hiperventilación, 1 bronquiectasias y 1 disfunción del ventrículo izquierdo. El punto de corte óptimo para el ENO se marcó en 47 ppb, puesto que los pacientes que superaban estos valores tenían mayor deterioro de los parámetros de función pulmonar y mayor reversibilidad tras salbutamol. El tratamiento con propionato de fluticasona se asoció también con una mejoría más marcada del FEV₁, FEM matutino, síntomas, concentraciones del ENO e hiperrespuesta bronquial a AMP en el grupo de pacientes que mostraban

concentraciones basales elevadas de ENO. La mayor capacidad predictiva se conseguía interpretando conjuntamente las concentraciones de ENO y el grado de hiperrespuesta bronquial a AMP (sensibilidad del 82% y especificidad del 91%). Estos resultados son concordantes con los comunicados por otros autores sobre la capacidad predictiva de estos parámetros para predecir la estabilidad del asma tras reducir la dosis de esteroides inhalados en asmáticos³³.

Hahn³⁴ y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo, en 64 pacientes adultos con tos de más de 8 semanas de evolución, que iban a iniciar tratamiento con corticoide inhalado para controlar la tos o que ya llevaban tratamiento con corticoide inhalado, pero se había decidido aumentar la dosis de los mismos por ineficacia. Se consideró que los sujetos habían respondido satisfactoriamente al tratamiento con corticoide inhalado si el médico había reflejado una mejoría clínica significativa en la historia clínica y no se cambió la dosis de corticoide inhalado. Los autores consideraron un valor de 35 ppb como punto de corte óptimo para ENO. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento había más asmáticos (68%) y más pacientes con bronquitis eosinofílica (21%). Se obtuvieron valores medios de ENO superiores en los pacientes con respuesta al tratamiento con corticoide (51.25 vs 26 ppb). Además, se encontró que aquellos pacientes que ya tomaban corticoide inhalado y tuvieron que incrementar su dosis, tenían niveles basales de ENO mayores. Con el punto de corte de 35 ppb, los autores obtuvieron un valor predictivo positivo (VPP) del 90% y un valor predictivo negativo (VPN) del 85% para identificar buena respuesta al tratamiento con esteroide inhalado.

En el año 2013 Hsu y colaboradores³⁵ realizaron un estudio en pacientes con tos crónica a los que se trataba de forma empírica siguiendo los pasos recomendados por las guías de práctica clínica y se les realizaba un estudio diagnóstico que incluía radiografía de tórax, pruebas de función pulmonar, respuesta bronquial a metacolina, citología en esputo inducido e identificación de valores de ENO. La necesidad de tratamiento con corticoide inhalado (Fluticasona 250 mcg cada 12 horas durante dos semanas) venía determinada por la concentración de ENO encontrada. Así, según la respuesta al tratamiento y los resultados de las pruebas diagnósticas los pacientes se clasificaron en asmáticos, tos equivalente de asma, bronquitis eosinofílica, RGE

y síndrome de la tos asociada a patología de vía respiratoria superior. Estos autores encontraron que los valores de ENO elevados (el punto de corte óptimo en este estudio se fijó en 33,9 ppb) eran capaces de predecir buena respuesta al tratamiento con fluticasona inhalada. En este estudio es destacable además el hecho de que, aunque el porcentaje de pacientes con aumento de ENO en la muestra de pacientes con tos crónica fue alto (50%), el número de pacientes con cifras de ENO elevadas con una alteración obstructiva en los parámetros de función pulmonar fue muy reducido (2,5%).

A pesar de las limitaciones de estos estudios, en ellos se refleja la utilidad del ENO para predecir la respuesta a los corticoides inhalados en pacientes con tos crónica, que en su mayoría son diagnosticados de enfermedades con una base inflamatoria fundamentalmente eosinofílica y en los que es esperable que el tratamiento con corticoides mejore los síntomas y los parámetros de inflamación, como son el asma bronquial (en su presentación clásica y en su versión de tos equivalente de asma) y la bronquitis eosinofílica. No obstante, disponemos de métodos sensibles y específicos para el diagnóstico de estos procesos en la práctica clínica habitual y, en consecuencia, es difícil imaginar que la información adicional obtenida de la determinación de ENO pueda resultar relevante.

En cambio, existe un porcentaje de pacientes en los que no es posible encontrar una causa evidente para la tos o en los que la realización de las pruebas diagnósticas supone un problema logístico y de recursos, como en la bronquitis eosinofílica, o una molestia para el paciente, como la realización sistemática de pHmetrías esofágicas para descartar reflujo o pruebas diagnósticas seriadas para descartar otras causas menos frecuentes de tos. Un porcentaje de estos pacientes podría responder favorablemente al tratamiento con corticoide inhalado y sería interesante disponer de una herramienta que facilite su identificación, para simplificar el manejo de estos pacientes y evitar tratamientos empíricos que a menudo retrasan o complican el control de la tos y pueden favorecer la aparición de efectos adversos secundarios al tratamiento.

Siguiendo este argumento, Prieto y colaboradores¹⁸ diseñaron un estudio prospectivo, abierto, en 53 pacientes con tos crónica no asmática y sin una causa conocida de tos ni

tratamiento para la misma, en el que se analizaba la utilidad de la determinación de ENO para predecir la respuesta favorable al tratamiento con propionato de fluticasona inhalada a razón de 100 mcg cada 12 horas durante un mes. Se evaluaba asimismo la capacidad predictiva de la determinación de la hiperrespuesta bronquial a agonistas directos e indirectos (metacolina y AMP) para identificar a pacientes respondedores a este tratamiento. Estos autores observaron que al excluir a los pacientes asmáticos, la determinación de ENO en pacientes con tos crónica, no resultaba útil para predecir la respuesta al tratamiento con dosis bajas de propionato de fluticasona inhalada. A pesar de este hallazgo, un porcentaje significativo de pacientes con tos crónica mostraron una mejoría tras tratamiento con fluticasona inhalada, y esto se relacionaba con una menor función pulmonar basal y una menor respuesta a salbutamol inhalado, independientemente de los valores de ENO. Estos resultados sugieren que existe una inflamación de la vía aérea capaz de inducir clínica de tos y que no se relaciona con la actividad de la sintasa del óxido nítrico. No se encontraron diferencias en el resto de características clínicas ni antropométricas, presencia de atopia, variabilidad del flujo espiratorio máximo, hiperrespuesta a agonista broncoconstrictor directo o indirecto, ni niveles de ENO.

Al excluir a los pacientes asmáticos la determinación de ENO parece no ser de ayuda para emprender un tratamiento con corticoides y por tanto no tenemos argumentos que permitan superar el tratamiento empírico y escalonado de la tos crónica recomendado por las guías de práctica clínica.

La principal limitación de los estudios mencionados es que en todos ellos el tiempo de observación fue corto. A lo largo de la evolución de la tos crónica se dan periodos de mejoría o deterioro clínico sin que el paciente o el médico puedan atribuir tal condición a ninguna intervención terapéutica. Por tanto, sería conveniente evaluar estos mismos parámetros de forma más prolongada para evitar sesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Irwin RS, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American Collage of Chest Physicians. *Chest* 1998;114 (2 Suppl Managing): 133S-181S.
2. Jason C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2001;18(4): 647-654.
3. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343 (23): 1715-1721.
4. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough. A comprehensive review. *Arch Intern Med.* 1977;137(9): 1186-1191.
5. Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl): 59-62.
6. Lee SY, et al. Airway inflammation as an assessment of chronic non productive cough. *Chest* 2001;120(4):114-120.
7. Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, Kitaichi M, Amitami R. Airway remodelling in cough-variant asthma. *Lancet* 2000;356(9229):564-565.
8. Birring SS, Parker D, Brightling CE, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(1):15-19.
9. McGarvey LP, Forsythe P, Heaney LG, MacMahon J, Ennis M. Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic non-productive cough. *Eur Respir J* 1999; 13(1): 59-65.
10. Irwin RS, Ownbey R, Cagle PT, Baker S, Fraire AE. Interpreting the histopathology of chronic cough: a prospective, controlled, comparative study. *Chest* 2006;130(2):362-370.
11. Dicipinigaittis PV. American College of Chest Physicians (ACCP). Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 suppl):75S-79S.
12. Boulet LP, Milot J, Boutet M, St. Georges F, Lavolette M. Airway inflammation in non-asthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(2 Pt 1): 482-489.
13. Chaudhuri R, Mc Mahon AD, Thomson LJ, McLeod KJ, Mc Sharry CP, Livingston E, McKay A, Thomson NC. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113 (6):1063-1070.
14. Pizzichini MM, et al. Nonasthmatic chronic cough: No effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Can Respir J* 1999; 6(4):323-330.
15. Ribeiro M, de Castro Pereira CA, Nery LE, Shigueomi Beppu O, Soares Silva CO. High-dose inhaled beclomethasone treatment in patients with chronic cough: a randomized placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(1):61-68.
16. Ponsioen BP, Hop WCJ, Vermue NA, Dekhuijzen PNR, Bohnen AM. Efficacy of fluticasone on cough: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 2005;25(8):147-152.
17. Davies MJ, Fuller P, Picciotto A, McKenzie SA. Persistent nocturnal cough: randomised controlled trial of high dose inhaled corticosteroid. *Arch Dis Child* 1999; 81(1):38-44.

18. Prieto L, Ferrer A, Ponce S, Palop J, Marín J. Exhaled nitric oxide measurement is not useful for predicting the response to inhaled corticosteroids in subjects with chronic cough. *Chest* 2009; 163 (3): 816-22.
19. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, Bowman RV, Yang IA. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults (Review). *Cochrane Database of systematic reviews* 2013; 28: 3. CD009305.
20. Warke TJ, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57(5):383-387
21. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Cheng KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53(2):91-95
22. Piacentini GL, et al. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999;13:1386-90.
23. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1376-1381.
24. Oh M-J, Lee J-Y, Lee B-J, Choi D-C. Exhaled nitric oxide measurement is useful for the exclusion of nonasthmatic eosinophilic bronchitis in patients with chronic cough. *Chest* 2008;134(5):990-995.
25. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003;58(6):528-532.
26. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(4):638-644.
27. Prieto L, Gutierrez V, Uixera S, Bruno L. Concentrations of exhaled nitric oxide in asthmatic and subjects with allergic rhinitis sensitized to the same pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 2002;32(12):1728-1733.
28. Pacheco A, Faro V, Cobeta I, Royuela A, Molyneux I, Morice AH. Gastro-oesophageal reflux, eosinophilic airway inflammation and chronic cough. *Respirology* 2011;16(6):994-999.
29. Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest* 2008;133(5):1232-1242.
30. Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, Mc Sharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000;55(3):232-234.
31. Szefer SJ, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):233-242.
32. Smith AD, et al. Exhaled nitric oxide a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(4):453-459.
33. Prieto L, et al. Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and exhaled nitric oxide measurements: predictive value as markers for reducing the dose of inhaled corticosteroids in asthmatic subjects. *Chest* 2003;124(4):1325-1333.
34. Hahn PY, Morgenthaler TI, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin Proc* 2007;82 (11): 1350-1355.
35. Hsu J-Y, Wang C-Y, Cheng Y-W, Chou M-C. Optimal value of fractional exhaled nitric oxide in inhaled corticosteroid treatment for patients with chronic cough of unknown cause. *J Chin Med Assoc* 2013;76(1):15-19.

Criobiopsia pulmonar transbronquial: procedimiento e indicaciones

VIRGINIA PAJARES, ALFONSTORREGO

Servicio de Neumología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

vpajares@santpau.cat

RESUMEN

El concepto de criobiopsia transbronquial nace de la utilización de sondas de crioterapia flexibles para la realización de la biopsia pulmonar transbronquial. Estas sondas, con mayor poder y velocidad de congelación que las sondas rígidas, permiten un incremento de la tracción sobre el tejido que condiciona un mayor tamaño de las muestras obtenidas. Clásicamente, la utilización de criosondas en broncoscopia estaba limitada a la exéresis de tumores endobronquiales de pequeño tamaño o al tratamiento de lesiones superficiales en la mucosa bronquial respondiendo, principalmente, a un objetivo terapéutico. Sin embargo, los resultados de los estudios que evaluaron el material histológico obtenido mediante criosonda en casos de tumor endobronquial, mostraron muestras de mayor tamaño que las obtenidas con pinzas convencionales y que además ofrecían una estructura histológica preservada que permitía aplicar con éxito técnicas de inmunohistoquímica. Estos datos han posibilitado plantear la utilización de criosondas para la realización de la biopsia pulmonar transbronquial como alternativa al método convencional. Los resultados de este uso indican una mejora en la eficacia diagnóstica de la biopsia que, junto con la interacción entre los clínicos, radiólogos y patólogos, ha permitido situar la criobiopsia transbronquial como técnica diagnóstica en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas.

Palabras clave: Broncoscopia; Criobiopsia; Criosonda; Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa; Biopsia Pulmonar Transbronquial.

Introducción

La biopsia pulmonar transbronquial (BPTB) es una técnica broncoscópica indicada en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas. Esta técnica, descrita por Levin et al¹, proporciona muestras de parénquima pulmonar periférico obtenidas mediante una pinza de biopsia introducida por el canal del broncoscopio flexible. Sin embargo, los estudios que han evaluado el rendimiento diagnóstico de

este procedimiento, ponen de manifiesto la variabilidad en la capacidad de obtener un diagnóstico histológico cuando las muestras se obtienen con una pinza convencional²⁻⁶. Esta variabilidad se debe, entre otros factores, al pequeño tamaño de las biopsias^{7,8} y a la presencia de artefactos que alteran la calidad de las muestras⁹.

Con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico de la BPTB, en la última década se ha comenzado a utilizar sondas de crioterapia para la obtención de muestras pul-

monares. La crioterapia es un procedimiento aplicado en broncoscopia que consiste en la congelación del tejido sobre el que se aplica la sonda. La congelación se produce por la descompresión de un gas, el óxido nitroso, en el extremo de la sonda¹⁰. La indicación principal ha sido inicialmente el tratamiento y la exéresis de lesiones endobronquiales¹¹. Sin embargo, desde hace unos años, la modificación de las sondas de crioterapia ha permitido aumentar el poder y la velocidad de congelación, incrementando así la tracción de la sonda sobre el tejido y, por tanto, aumentando su eficacia terapéutica. Los estudios que han evaluado el material histológico obtenido mediante criosonda en casos de tumor endobronquial mostraron que se trataba de muestras de mayor tamaño que las obtenidas con pinza convencional y con una histología mejor preservada, lo que facilitaba el diagnóstico histológico y la aplicación con éxito de técnicas de inmunohistoquímica^{12, 13}. Estos resultados posibilitaron plantear la utilización de criosondas para la realización de la BPTB como alternativa al método convencional en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas. Actualmente, varios estudios han confirmado la mejora en la eficacia diagnóstica de la técnica sin que se haya observado un aumento significativo de las complicaciones¹⁴⁻¹⁷.

Descripción del procedimiento

Preparación del paciente

La evaluación clínica individual de cada paciente es imprescindible antes de la realización de una criobiopsia transbronquial. En cuanto al riesgo de la sedación, es preciso realizar una valoración previa del paciente que incluya los antecedentes patológicos, alergias, tratamiento farmacológico habitual (posibilidad de efecto sedante sinérgico), hora de última ingesta (riesgo aumentado de aspiración pulmonar si han transcurrido menos de 6 horas desde última ingesta) y la valoración de la vía aérea mediante la escala de Mallampati. La American Society of Anesthesiology (ASA) establece una clasificación del riesgo anestésico en función del estado físico y de la presencia y tipo de patologías, siendo mayor el riesgo cuanto mayor ASA tengan¹⁸.

Los procedimientos para la evaluación de los pacientes incluyen una TAC de tórax para la selección de las áreas

donde se ha de llevar a cabo la criobiopsia. Otras exploraciones complementarias que deben realizarse para detectar contraindicaciones o factores de riesgo son: análisis de sangre que incluya un estudio celular hematológico, bioquímico con función renal y hepática y pruebas de coagulación. En este sentido, la detección de una insuficiencia renal grave con cifras de uremia elevada puede contribuir a producir sangrado tras la realización de la BPTB. La uremia afecta a la función plaquetaria mediante la inducción de alteraciones bioquímicas que alteran la capacidad de agregación e interacción con las paredes de los vasos sanguíneos¹⁹.

Si existe sospecha de la presencia de hipertensión arterial pulmonar, se ha de realizar un ecocardiograma. La evaluación de la función pulmonar mediante espirometría, determinación de volúmenes pulmonares, difusión de monóxido de carbono y gasometría arterial es útil en la valoración de posibles complicaciones.

De la misma forma que en otras técnicas broncoscópicas, el paciente ha de firmar un consentimiento informado previamente a la exploración. En general, los riesgos no difieren de los producidos tras una BPTB convencional pero la realización de la intubación orotraqueal y de la sedación profunda requiere un consentimiento específico.

Monitorización y sedación del paciente

La monitorización de la técnica se realiza de acuerdo con las guías clínicas para procedimientos que precisan sedación moderada o profunda²⁰. Se recomienda de forma rutinaria el registro de la presión arterial y de la frecuencia respiratoria, la pulsioximetría continua, la monitorización del CO₂ y el registro electrocardiográfico.

Previamente al inicio del procedimiento, es necesario el adecuado control de la tos con lidocaína tópica (2-4%) en solución, en spray o en gel. La sedación endovenosa se puede realizar siguiendo diferentes estrategias. Los fármacos más ampliamente utilizados son las benzodiacepinas de vida media corta con efecto amnésico como el midazolam, los anestésicos de corta duración como el propofol y los opioides como el fentanilo por su efecto analgésico y antitusivo. Nuestro grupo utiliza midazolam (0,05-0,1 mg/kg), remifentanilo (0,05-0,1 µg/kg³/h³) y propofol



Figura 1. Intubación del paciente mediante broncoscopio con tubo endotraqueal flexible (Bronchoflex 7,5 mm, Rüsch, Teleflex Medical, Durham, NC, USA).

(3-6 mg/kg⁻¹/h⁻¹) en perfusión para conseguir una sedación adecuada, mejorar la tolerancia de la exploración y reducir las complicaciones. Además, es necesario contar con un anestesista para llevar a cabo ventilación convencional, ventilación de alta frecuencia (jet) o unipulmonar, según el caso.

Descripción de la técnica

La técnica de la criobiopsia transbronquial es en general similar a la de la biopsia transbronquial con pinzas convencionales. La diferencia principal entre las dos técnicas es la necesidad de intubación, que se realiza con tubo endotraqueal flexible (Bronchoflex 7,5 mm, Rüsch, Teleflex Medical, Durham, NC, USA). Por este motivo los pacientes requieren sedación profunda aunque no se requiera la

utilización de fármacos relajantes musculares, por lo que el paciente puede permanecer en respiración espontánea o ser ventilado en el momento que lo requiera (figura 1).

La intubación es necesaria debido al tamaño de las biopsias obtenidas mediante criobiopsia, que excede el diámetro del canal de trabajo del broncoscopio. Tras la intubación y, a través del canal lateral del tubo endotraqueal, se coloca un balón de oclusión²¹ a la entrada de los bronquios segmentarios dónde se realizará la criobiopsia con el fin de controlar un posible sangrado en la zona biopsiada (figura 2).

De esta forma, el tubo endotraqueal permite la extracción del broncoscopio y la criosonda con la muestra adherida el extremo de la misma tantas veces como el número de biopsias necesarias, sin incrementar el riesgo de lesión de la vía aérea superior o la pérdida de la muestra durante el paso

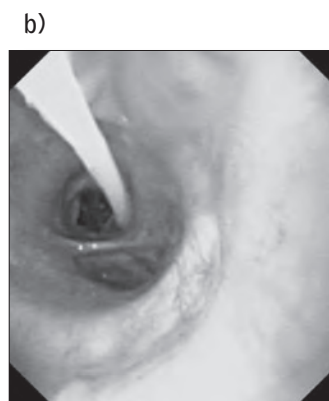


Figura 2. a) Colocación del balón de oclusión a través del canal lateral del tubo endotraqueal. b) Imagen endoscópica del balón no insuflado y c) Imagen endoscópica del balón insuflado y comprobación del sellado correcto en el bronquio segmentario.

a)



b)



Figura 3. a) Arco de fluoroscopia utilizado (Philips).

b) Imagen fluoroscópica de la criosonda en una zona periférica pulmonar antes de la realización de la criobiopsia.

de la criosonda a través de la laringe. Sin embargo, otros autores han realizado el procedimiento mediante mascarilla laríngea o broncoscopio rígido^{22, 23} sin haber observado complicaciones o dificultades por ello.

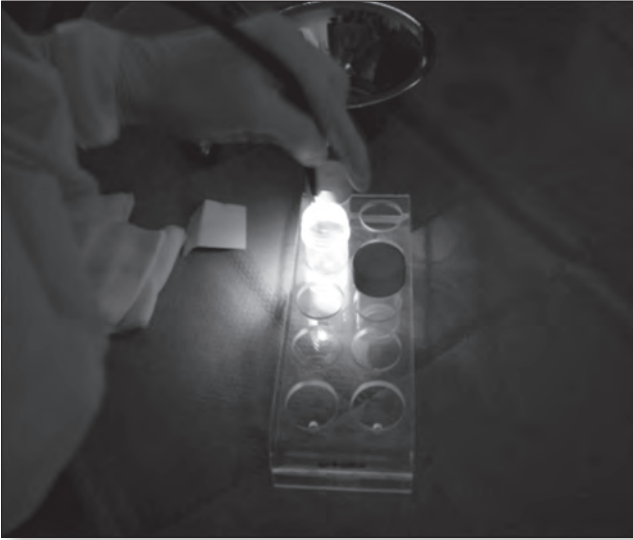
A través del tubo endobronquial se efectúa la exploración endoscópica del árbol bronquial mediante un videobroncoscopio y se realizan, si es necesario, otras exploraciones complementarias como la punción con aspiración con aguja fina de adenopatías o el lavado broncoalveolar de acuerdo con la información radiológica de la TAC de tórax. De forma similar a la técnica empleada para la realización de la biopsia transbronquial con pinza convencional, se coloca el broncoscopio hasta visualizar la entrada del bronquio segmentario. En este momento, la criosonda se introduce a través del canal de trabajo del broncoscopio y se controla su avance hacia las áreas periféricas pulmonares mediante fluoroscopia (figura 3. b). En el momento en el que la criosonda encuentra resistencia, se retira aproximadamente 1-1,5 cm y se procede a la aplicación de frío durante 3 ó 4 segundos, tras los cuales se retira junto con el broncoscopio, la sonda con el fragmento pulmonar congelado y adherido en su extremo. Inmediatamente tras la realización de la biopsia se insufla el balón de oclusión hasta la comprobación endoscópica de la ausencia de sangrado.

En cuanto a la criosonda utilizada, varios autores han utilizado la criosonda flexible con un diámetro de 2,4mm y una longitud de 900 mm (modelo 20416-032, ERBE Elektromedizin, Tübingen, Germany) aunque la de 1,9mm puede utilizarse de la misma forma.

Obtención y procesado de muestras

A diferencia de las muestras obtenidas con pinza convencional, en el momento de la extracción, la criobiopsia queda adherida a la criosonda durante unos segundos hasta que aumenta la temperatura en su extremo y permite la separación de la muestra (figura 4). De forma general, y tal y como se procesan las biopsias transbronquiales con pinza, la criobiopsia debe introducirse en un recipiente hermético correctamente identificado que contiene formol tamponado u otro elemento para facilitar la fijación posterior de las muestras. Se ha de reducir la exposición al aire de las biopsias al menor tiempo posible para que el tejido no se deseeque. Se aconseja agitar suavemente la muestra sumergida en formol para disminuir el colapso de la biopsia²⁴. En los casos en los que se plantee realizar estudio microbiológico, las muestras deben introducirse en un recipiente estéril con suero.

a)



b)



Figura 4. a) Extracción del broncoscopio con la criosonda y la muestra adherida en su extremo.
b) Imagen de una muestra obtenida con criosonda en el interior de un recipiente con formol.

Indicaciones de la criobiopsia transbronquial

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

El estudio de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) es una indicación habitual para la realización de la BPTB. Varios autores han cuestionado el papel de la BPTB con pinza convencional en el diagnóstico de algunas enfermedades intersticiales, especialmente en el caso de la neumonía intersticial usual (NIU) (25-27). En el año 2002, se publicó el consenso de la ATS/ERS con la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), recientemente actualizada^{28, 29}. Esta guía recomienda un algoritmo diagnóstico en el que la BPTB es una alternativa únicamente en casos seleccionados de pacientes, siendo la biopsia quirúrgica la técnica de elección. La histología es el elemento clave en el diagnóstico multidisciplinar cuando los datos clínicos y radiológicos no permiten establecer un diagnóstico preciso, sobre todo en las patologías intersticiales difusas que presentan un patrón fibrótico. En este grupo de procesos, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la entidad más frecuente y de peor pronóstico. Esta entidad se caracteriza por la presencia de un patrón histológico de NIU en un contexto clínico adecuado. Se han

definido los hallazgos radiológicos típicos que permiten el diagnóstico mediante una TAC de tórax de alta resolución (TACAR). Otras entidades que pueden presentar un patrón histológico de NIU son algunas enfermedades sistémicas, las formas fibróticas de neumonía intersticial no usual, la alveolitis alérgica extrínseca en fase crónica, la neumonitis por fármacos o algunas fibrosis familiares, entre otras. En estos procesos resulta crucial establecer un diagnóstico adecuado debido a sus diferencias de pronóstico respecto a la FPI, y a la posibilidad de iniciar tratamientos específicos. Es por ello que el hallazgo de un patrón de NIU en la biopsia no debe interpretarse como FPI sino que debe integrarse de forma adecuada la información de la TACAR, la clínica y los hallazgos histopatológicos^{29, 30}.

Existen pocos datos que avalen el papel de la criobiopsia en el diagnóstico de patologías intersticiales con un patrón fibrótico. Casoni et al.³¹ realizaron un estudio en el que incluyeron 69 pacientes que presentaban hallazgos clínicos y radiológicos de neumopatía intersticial difusa con patrón fibrótico. En este estudio el análisis histológico de las muestras obtenidas con criosonda permitió establecer un diagnóstico específico en el 76% de los pacientes. En el 32% de estos casos se objetivó un patrón típico de NIU y en el 30% un patrón de posible NIU. Estos resultados

coinciden con el estudio realizado por Kropski et al.³² que evaluaron el papel de la criobiopsia en 25 pacientes con enfermedad intersticial difusa. El rendimiento diagnóstico de las biopsias obtenidas con criosonda fue del 80% y, en 7 de los 25 casos estudiados, las biopsias mostraron un patrón histológico compatible con NIU. En el estudio realizado por nuestro grupo, el rendimiento diagnóstico de la BPTB con criosonda fue del 74,4% frente al 34,1% cuando la BPTB se realizó con pinza convencional. En cuanto a los diagnósticos específicos es interesante destacar que en el 30,8% de los casos del grupo criosonda se pudo establecer el diagnóstico de neumonía intersticial no específica basado en el hallazgo de un infiltrado crónico celular con afectación homogénea en las biopsias obtenidas con criosonda, mientras que en el grupo convencional este diagnóstico sólo fue posible en 1 caso (2,6%). Recientemente, Tomassetti et al.³³ valoraron el impacto de la criobiopsia en el diagnóstico multidisciplinar de FPI y para ello incluyeron 117 pacientes con sospecha clínica de EPID fibrótica y con una TACAR con patrón no concordante con NIU. En todos los casos se obtuvieron biopsias pulmonares (58 pacientes con criobiopsia y 59 con biopsia quirúrgica). De forma secuencial, se registraba la impresión diagnóstica y el nivel de confianza del comité multidisciplinar. Los resultados de este estudio fueron un aumento de la precisión diagnóstica tras la adición de la criobiopsia similar a la de la biopsia quirúrgica (de 29 a 63%, $p=0.0003$ y de 30 a 65% $p=0.0016$) en el diagnóstico de FPI, con una concordancia inter-observador similar en ambos grupos (Criobiopsia, índice kappa 0.96; Biopsia quirúrgica, índice kappa 0.93). Así, los resultados de este estudio permiten posicionar a la criobiopsia como técnica útil en el algoritmo diagnóstico de las neumopatías intersticiales idiopáticas, aunque sigue siendo necesario confirmar estos hallazgos con estudios multicéntricos más amplios.

Criobiopsia transbronquial en el paciente inmunodeprimido

En los pacientes inmunodeprimidos, el diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares difusos incluye los procesos infecciosos por gérmenes oportunistas, la toxicidad farmacológica, la neumonitis por radiación y otras enfermedades no infecciosas. Existen pocos datos acerca del rendimiento diagnóstico de la criobiopsia en estos pacientes.

Fruchter et al.³⁴ evaluaron la eficacia y la seguridad de la criobiopsia en pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares difusos. En este estudio no se observaron complicaciones graves y el análisis histológico de las muestras obtenidas mediante criosonda permitió establecer varios diagnósticos específicos, lo que proporcionó una información útil para llevar a cabo un manejo específico en el 80% de los pacientes incluidos. Sin embargo, estas conclusiones deberían interpretarse con cautela ya que, hasta la fecha, no se dispone de otros estudios que valoren el rendimiento diagnóstico de esta técnica en pacientes inmunodeprimidos.

Criobiopsia transbronquial en el trasplante pulmonar

En los pacientes con trasplante pulmonar, la obtención de parénquima pulmonar para su análisis tiene como objetivo principal la identificación de hallazgos compatibles con el rechazo pulmonar agudo y/o crónico así como el diagnóstico específico de enfermedades infecciosas. La realización de la BPTB con criosonda parece viable para el estudio del rechazo pulmonar en estos pacientes y, en los estudios realizados, se han analizado los datos sobre seguridad sin observarse un incremento de las complicaciones con respecto a la BPTB convencional^{22, 34}.

Yarmus et al.²² realizaron un estudio en 17 pacientes con trasplante pulmonar en los que la BPTB se llevó a cabo con pinza de biopsia convencional y criosonda de forma secuencial. En este estudio, un paciente desarrolló un neumotórax pero, por las características del diseño del estudio (las dos técnicas se realizaron en el mismo paciente), los autores no pudieron atribuir esta complicación a una u otra técnica. Las muestras obtenidas mediante criosonda fueron significativamente más grandes que las obtenidas con pinza y no se observaron diferencias en cuanto al sangrado entre las dos técnicas broncoscópicas. En otro estudio reciente, en el que se evaluó de forma retrospectiva el rendimiento diagnóstico y las complicaciones de la BPTB con criosonda en pacientes con trasplante pulmonar en comparación con un grupo control, los autores concluyen que el aumento en el tamaño y la mejora en la calidad de las biopsias obtenidas con criosonda implica un aumento en el número de diagnósticos específicos tales como el rechazo agudo y el daño alveolar agudo³⁴. Sin embargo, no se han realizado estudios prospectivos y aleatorizados

destinados a confirmar la utilidad clínica y el rendimiento diagnóstico en los pacientes con trasplante pulmonar.

Criobiopsia transbronquial en pacientes con ventilación mecánica

La presencia de infiltrados pulmonares difusos no filiados en pacientes graves que requieren ventilación invasiva en una unidad de cuidados intensivos (UCI) supone un reto diagnóstico por la amplitud de posibilidades, como la insuficiencia cardíaca, las enfermedades pulmonares infecciosas y el síndrome de distrés respiratorio (SDRA), entre otras entidades³⁵. En aquellos pacientes en los que las exploraciones complementarias (análisis microbiológicos, de sangre y estudios radiológicos) no identifican una causa ni se llega aun diagnóstico específico, el enfoque diagnóstico es difícil por lo que se suelen indicar tratamientos empíricos no exentos de efectos secundarios. En esta situación se recomienda obtener muestras de tejido pulmonar con el objetivo de iniciar el tratamiento específico y establecer el pronóstico de la enfermedad pulmonar⁵. Sin embargo, la posibilidad de obtener muestras histológicas en estos pacientes con biopsia transbronquial o quirúrgica es limitada debido al bajo rendimiento y al riesgo que implican. La realización de BPTB con pinzas convencionales en pacientes con ventilación mecánica se ha evaluado previamente^{36, 37}, pero el rendimiento diagnóstico es variable (30-60%) y el riesgo/beneficio no está bien establecido (38, 39). En este escenario, nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio prospectivo para evaluar la viabilidad y la seguridad de la criobiopsia transbronquial. Los resultados histológicos obtenidos en este estudio permitieron establecer un diagnóstico específico y/o fueron útiles en el manejo terapéutico de la mayoría de los pacientes incluidos (88,2%). Así, la criobiopsia transbronquial podría mejorar el diagnóstico en los pacientes con infiltrados pulmonares difusos y sometidos a ventilación mecánica invasiva⁴⁰ aunque en este subgrupo de pacientes deberá establecerse el riesgo/beneficio y el rendimiento diagnóstico mediante estudios más amplios.

Criobiopsia transbronquial en el nódulo pulmonar periférico

La detección de nódulos pulmonares ha aumentado en los últimos años⁴¹. Debido a las limitaciones en el rendimiento

diagnóstico de las técnicas broncoscópicas convencionales, se están desarrollando procedimientos endoscópicos alternativos para la obtención de material histológico en los nódulos pulmonares periféricos. Entre estas técnicas, la ultrasonografía endobronquial con sonda radial para la guía de una criosonda ha permitido llevar a cabo la biopsia transbronquial de lesiones periféricas⁴². En un estudio, realizado en 39 pacientes con nódulos pulmonares periféricos, se localizó el nódulo pulmonar mediante ultrasonografía endobronquial con sonda radial y se aleatorizó el orden de los métodos de biopsia; criosonda y pinza de biopsia convencional. En este estudio, el rendimiento diagnóstico general fue del 60.5%. La biopsia mediante pinza convencional permitió establecer el diagnóstico en 19(48,7%) casos mientras que utilizando la criosonda el diagnóstico se logró en 23(58,9%) casos. Los autores concluyen que la biopsia transbronquial con criosonda guiada por EBUS es segura y útil para obtener biopsias de mayor tamaño que con las pinzas convencionales.

Complicaciones

En relación con la seguridad, las complicaciones descritas más frecuentes asociadas a la realización de la BPTB con pinza convencional son la hemorragia grave y el neumotórax. Respecto a la hemorragia, la observación de un sangrado leve o moderado tras la BPTB es habitual y se ha descrito en múltiples estudios⁴³⁻⁴⁵. Zavala et al.⁴⁶ establecieron recomendaciones y propusieron intervenciones endoscópicas como la oclusión y succión del bronquio segmentario donde se había realizado la biopsia pulmonar transbronquial con pinza convencional. Por otro lado, en la literatura no existe un criterio único para cuantificar la cantidad del sangrado producido por la biopsia pulmonar transbronquial. En el estudio realizado por nuestro grupo¹⁷, se objetivó un número mayor de hemorragias moderadas en el grupo de BPTB con criosonda que en el grupo de BPTB convencional (56,4% *versus* 34,2%) aunque este dato no resultó estadísticamente significativo ni clínicamente relevante. Además, de la misma forma que con la técnica convencional, la utilización de un balón de oclusión en el segmento pulmonar donde se realizó la BPTB, permitió un mejor control del sangrado. Con respecto al neumotórax, la incidencia oscila en general entre el 1 y el 10%,

excepto en el estudio de Casoni et al.³¹ en el que esta complicación se observó en el 29% de los casos y se atribuyó a las características de los pacientes incluidos (pacientes con neumopatía intersticial y patrón fibrótico) y a la obtención de un mayor número de biopsias subpleurales (< 1 cm). En la literatura, existen todavía pocos datos acerca de la seguridad de la BPTB con criosonda, aunque nuestros datos están en consonancia con los resultados de los últimos estudios publicados en los que se incluyen pacientes con patologías pulmonares graves, inmunodeprimidos y con trasplante pulmonar^{22, 34}.

Contraindicaciones de la criobiopsia transbronquial

No existen contraindicaciones específicas para la realización de la BPTB con criosonda por lo que se pueden equiparar a las descritas clásicamente para la BPTB convencional. Así, las contraindicaciones generales incluyen la insuficiencia respiratoria grave, la arritmia cardíaca no controlada, el infarto agudo de miocardio, la hemoptisis masiva y la coagulopatía no corregida. La presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) se ha considerado clásicamente como una contraindicación para la realización de BPTB debido al mayor riesgo de sangrado, aunque varios estudios en los que se realizó BPTB con pinza convencional en pacientes con HAP leve-moderada no mostraron un aumento de esta u otras complicaciones^{47, 48}. De todas formas, no se dispone de estudios dirigidos a la evaluación de las posibles complicaciones de la BPTB con criosonda en estos pacientes.

Los pacientes con trombocitopenia (< 50.000/mm³) deberían recibir una transfusión de plaquetas antes del procedimiento. Otras alteraciones en el número de plaquetas (>1 millón/mm³) podrían también incrementar el riesgo de sangrado. En cuanto a los fármacos antiagregantes, la retirada de la aspirina no es necesaria si la dosis no supera los 100 mg/día. Sin embargo, dosis mayores (300 mg/día) y la administración de otros fármacos como el clopidogrel y la ticlopidina deben interrumpirse entre 5 y 7 días antes del procedimiento. Los fármacos anticoagulantes requieren recomendaciones específicas: la warfarina se ha de suspender 3 días antes, la heparina de bajo peso molecular 12 horas antes y la suspensión de la heparina fraccionada

ha de hacerse entre 4 y 6 horas antes de la criobiopsia. Una ratio internacional normalizada (INR) menor de 1,5 y un tiempo de tromboplastina parcial activa (aPTT) menor de 50 segundos son datos seguros.

Conclusión

En resumen, las importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas de los pacientes con infiltrados pulmonares difusos otorgan un máximo interés al hecho de intentar obtener un diagnóstico específico. En concreto, en el diagnóstico de la EPID, la biopsia transbronquial con criosonda ha permitido establecer un mayor número de diagnósticos histológicos lo que supone un aumento del rendimiento diagnóstico de la técnica con respecto a la biopsia pulmonar transbronquial con pinza convencional. Por ello, la utilización de criosondas para realizar la biopsia transbronquial y el trabajo conjunto del clínico, el radiólogo y el patólogo, permiten mejorar la estrategia diagnóstica en los pacientes con enfermedad intersticial difusa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levin DC, Wicks AB, Ellis JH, Jr. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope. *The American review of respiratory disease*. 1974;110(1):4-12.
2. Smith CW, Murray GF, Wilcox BR, Starek PJ, Delany DJ. The role of transbronchial lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *The Annals of thoracic surgery*. 1977;24(1):54-8.
3. Clark RA, Gray PB, Townshend RH, Howard P. Transbronchial lung biopsy: A review of 85 cases. *Thorax*. 1977;32(5):546-9.
4. Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: Techniques and results of biopsy in 600 patients. *Chest*. 1975;68(1):12-9.
5. Poletti V, Patelli M, Ferracini R, Simonetti M, Spiga L. Transbronchial lung biopsy in infiltrative lung disease. The importance of the pathologic approach. *Sarcoidosis*. 1988;5(1):43-50.
6. Mitchell DM, Emerson CJ, Collins JV, Stableforth DE. Transbronchial lung biopsy with the fiberoptic bronchoscope: analysis of results in 433 patients. *Br J Dis Chest*. 1981;75(3):258-62.
7. Curley FJ, Johal JS, Burke ME, Fraire AE. Transbronchial lung biopsy: can specimen quality be predicted at the time of biopsy? *Chest*. 1998;113(4):1037-41.
8. Loube DI, Johnson JE, Wiener D, Anders GT, Blanton HM, Hayes JA. The effect of forceps size on the adequacy of specimens obtained by transbronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(5):1411-3.

9. Kendall DM, Gal AA. Interpretation of tissue artifacts in transbronchial lung biopsy specimens. *Ann Diag Pathol.* 2003;7(1):20-4.
10. Gorenstein A, Neel HB, 3rd, Sanderson DR. Transbronchoscopic cryosurgery of respiratory structures: experimental and clinical studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85(5 Pt.1):670-8.
11. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Res J.* 2006;28(1):200-18.
12. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, Marx N, Babiak A. Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *J Thorac and Cardiovasc Surg.* 2004;127(5):1427-31.
13. Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ, Merk T, Wibmer T, Moller P, et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. *J Thorac and Cardiovasc Surg.* 2010;140(2):417-21.
14. Hetzel J, Hetzel M, Hasel C, Moeller P, Babiak A. Old meets modern: the use of traditional cryoprobes in the age of molecular biology. *Respiration.* 2008;76(2):193-7.
15. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration.* 2009;78(2):203-8.
16. Pajares V, Torrego A, Puzo C, Lerma E, Gil De Bernabe MA, Franquet T. [Transbronchial lung biopsy using cryoprobes]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(3):111-5.
17. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbon D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: A randomized trial. *Respirology.* 2014. 19(6):900-6.
18. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaes Intensive Care.* 2002;30(5):633-40.
19. Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest.* 2004;125(2):712-22.
20. Sarkiss M. Anesthesia for bronchoscopy and interventional pulmonology: from moderate sedation to jet ventilation. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(4):274-8.
21. Pajares Ruiz V, Torrego Fernandez A, Puzo Ardanuy C, Gil de Bernabe A. Use of an occlusion balloon in transbronchial lung cryobiopsy. *Arch Bronconeumol.* 2013.
22. Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, Illei P, Shah P, Merlo C, et al. Cryoprobe transbronchial lung biopsy in patients after lung transplantation: a pilot safety study. *Chest.* 2013;143(3):621-6.
23. Fruchter O, Fridel L, Rosengarten D, Raviv Y, Rosanov V, Kramer MR. Transbronchial cryo-biopsy in lung transplantation patients: first report. *Respirology.* 2013;18(4):669-73.
24. Castro MC TA. Broncoscopia estándar. In: Cordovilla R, Macián V, editores. Plan de calidad para la toma y procesado de las muestras endoscópicas. Manual de Procedimientos SEPAR. 2013 (28): 9-28.
25. Andersen HA. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases. Results in 939 patients. *Chest.* 1978;73(5):734-6.
26. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(3):280-5.
27. Churg A. Transbronchial biopsy: nothing to fear. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(6):820-2.
28. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.
29. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.
30. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernandez-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Espanola de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(8):343-53.
31. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, Ryu JH, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS one.* 2014;9(2):e86716.
32. Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, Sivarajan L, Gleaves LA, Johnson JE, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS one.* 2013;8(11):e78674.
33. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(7):745-52.
34. Fruchter O, Fridel L, Rosengarten D, Rahman NA, Kramer MR. Transbronchial cryobiopsy in immunocompromised patients with pulmonary infiltrates: a pilot study. *Lung.* 2013;191(6):619-24.
35. Schwarz MI, Albert RK. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest.* 2004;125(4):1530-5.
36. Papin TA, Grum CM, Weg JG. Transbronchial biopsy during mechanical ventilation. *Chest.* 1986;89(2):168-70.
37. Rao VK, Ritter J, Kollef MH. Utility of transbronchial biopsy in patients with acute respiratory failure: a postmortem study. *Chest.* 1998;114(2):549-55.
38. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, Delos MA, Jamart J, Evrard PA, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J.* 2003;21(3):489-94.

39. O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D, Kollef MH. Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1997;25(3):440-6.
40. Munoz-Fernandez AM PV, Lucena C, Andreo F, Betbesé A, López L. Safety of transbronchial lung criobiopsy in mechanically ventilated patients in critical care. Multicenter study. *Eur Respir J.* 2016;48: Suppl. 60, 3019.
41. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
42. Schuhmann M, Bostanci K, Bugalho A, Warth A, Schnabel PA, Herth FJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided cryobiopsies in peripheral pulmonary lesions: a feasibility study. *Eur Respir J.* 2014;43(1):233-9.
43. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997;52(4):324-9.
44. Ahmad M, Livingston DR, Golish JA, Mehta AC, Wiedemann HP. The safety of outpatient transbronchial biopsy. *Chest.* 1986;90(3):403-5.
45. Herf SM. Complications of Transbronchial Lung Biopsies. *Chest.* 1978;73(5):759.
46. Zavala DC. Transbronchial biopsy in diffuse lung disease. *Chest.* 1978;73(5): 727-33.
47. Diaz-Guzman E, Vadi S, Minai OA, Gildea TR, Mehta AC. Safety of diagnostic bronchoscopy in patients with pulmonary hypertension. *Respiration.* 2009;77(3):292-7.
48. Wahidi MM, Rocha AT, Hollingsworth JW, Govert JA, Feller-Kopman D, Ernst A. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy. A survey of pulmonologists and review of the literature. *Respiration.* 2005;72(3):285-95.

Relación entre ansiedad y depresión en pacientes con asma bronquial

AMPARO SANZ CABRERA¹, FRANCISCA LOURDES MÁRQUEZ PÉREZ², JACINTO HERNÁNDEZ BORGE³

^{1y3} Médico Ajunto. Servicio de Neumología.

² Jefe de Servicio de Neumología.

Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

amparosanzcab@yahoo.es

RESUMEN

La ansiedad y depresión son patologías psiquiátricas que coexisten en muchos pacientes asmáticos, especialmente en aquellos con asma de control difícil. La prevalencia de estos trastornos probablemente está infra-estimada. Numerosos estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que dichas entidades son más frecuentes en pacientes asmáticos que en el resto de la población. Dado que la presencia de estos trastornos puede influir negativamente en el curso de la enfermedad y en el grado de control del asma, parece interesante permanecer alerta ante la posible coexistencia de dichas entidades en nuestros pacientes.

En el presente trabajo pretendemos dar una visión general de tema, haciendo referencia a generalidades, aspectos fisiopatológicos que relacionan el asma y los trastornos psiquiátricos mencionados, papel que juegan los factores psíquicos en el asma, y la evaluación de las variables psicológicas relevantes en nuestros pacientes. Por último, haremos una breve reseña del manejo de factores psíquicos que influyen en el asma, programas de automanejo y educación.

Palabras clave: asma, ansiedad, depresión.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por obstrucción reversible al flujo aéreo e hiperreactividad de la vía aérea, cuya prevalencia es de aproximadamente unos 300 millones de personas en el mundo¹, estimándose una cifra aproximada de unos 100 millones de afectados más para el 2015². Los principales factores de riesgo para padecer asma incluyen: polución ambien-

tal, incremento de alérgenos, infecciones respiratorias en la infancia, ejercicio físico insuficiente, dieta no equilibrada, bajo nivel socioeconómico, tabaquismo activo o pasivo, susceptibilidad genética o familiar, cambios de estado anímico, y vivir en grandes ciudades o lugares cerrados, entre otros³⁻⁶.

Desde 2002 a 2007, el coste anual del asma en Estados Unidos fue más de 3.000 dólares por persona⁷. Gran parte de estos gastos se ha atribuido a visitas a servicios de Ur-

gencias, hospitalizaciones y muerte⁸. Un adecuado control del asma se ha convertido en nuestro principal objetivo, dado que un buen manejo de la enfermedad se traduce en una mejor calidad de vida, menor tasa de comorbilidades y menos costes sanitarios⁹.

Los trastornos de ansiedad se caracterizan por sensación de estrés o preocupación sobre diversos eventos o actividades de la vida cotidiana. Se estima que su prevalencia varía de un 5.3 a un 10.4% de la población general. El coste anual que generan pacientes con ansiedad se ha calculado en más de 40 mil millones de dólares, según dos estudios publicados a finales de los años 90^{10,11}. Los trastornos de ansiedad se han asociado con varias patologías crónicas tales como enfermedad coronaria, diabetes, EPOC o asma¹². Diferentes estudios muestran una fuerte asociación entre síntomas respiratorios y el estado psíquico¹³. Teniendo en cuenta que el asma se caracteriza por ataques repentinos de dificultad para respirar, las crisis asmáticas pueden suponer una constante amenaza para los asmáticos. Esta amenaza real o anticipada se acompaña de sensación de tensión, conocida como ansiedad. Esta ansiedad lleva implícitas, en cuanto a lo que a sensaciones físicas se refiere, incremento en la tensión muscular, sudoración, aumento de la frecuencia respiratoria y sensación de opresión torácica. La parte cognitiva de la ansiedad implica dificultad para la concentración, a través de tormenta de ideas y pensamientos desordenados¹⁴. Por tanto, muchos asmáticos, conviven con la preocupación constante de poder presentar síntomas respiratorios en cualquier momento, lo cual ejerce una influencia negativa sobre su estado mental¹⁵. La preocupación ante un posible ataque de asma, el deterioro de las relaciones sociales, el absentismo laboral o escolar y la incapacidad para adaptarse a la enfermedad, son piezas clave para entender cómo el asma puede provocar ansiedad o depresión en los pacientes afectados¹⁶. A su vez, la falta de conocimiento sobre esta patología puede significar una fuente importante de ansiedad para individuos asmáticos y sus familias¹⁷.

La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente tanto en niños como en adolescentes, siendo su prevalencia en asmáticos pediátricos del 5 al 15%, aunque se describen síntomas depresivos hasta en un 50 % de ellos, mucho más que en la población sana¹⁸. En adolescentes asmáticos, la depresión casi se duplica (16.3%, en relación a 8.6%

de los adolescentes sin asma¹⁸). Es común además que los asmáticos que cursen con depresión, presenten una tercera patología, como trastorno de ansiedad o abuso de sustancias asociado. Así, el 20.7% de los asmáticos fumadores entre 11 y 17 años padece depresión en relación al 6.7% de los asmáticos que no fuman. A su vez, el 29.7% padece ansiedad en comparación con el 12.2% de los adolescentes asmáticos no fumadores de la misma edad¹⁹.

La depresión es la psicopatología más frecuente en adultos, con cifras de prevalencia publicadas superiores al 16%. Los sentimientos de depresión experimentados por algunos pacientes asmáticos podrían derivarse de una reducida capacidad física para sobrellevar actividades sociales, sexuales, lúdicas y vocacionales²⁰.

En base a lo expuesto, un adecuado diagnóstico y tratamiento de ansiedad y depresión en nuestros pacientes con asma podría reducir su morbilidad, mejorar su calidad de vida y supondría una clara repercusión positiva sobre el curso de la propia enfermedad.

Historia e epidemiología

La asociación entre asma y trastornos psiquiátricos es conocida desde hace siglos. De hecho, ya en la antigua Grecia, Hipócrates de Cos (460-377 a. C) afirmaba que: *"los pacientes asmáticos debían procurar protegerse así mismos de su propia ira..."*²¹. Moisés Maimónides (1135-1204 d. C), escribió el "Tratado del Asma" en el que suscribe que *"la angustia mental, el miedo o el estrés pueden causar asma..."*²². Otros como H.H. Salter caracterizaban al asma como una *"enfermedad nerviosa"*²³ y W. Osler, en la segunda mitad del siglo XIX, hace referencia al asma como *"afección neurótica..."*²⁴, o French y Alexander que en 1930, postulan que el Asma es uno de los 7 trastornos psicósomáticos existentes²⁵. Así, hasta la primera mitad del siglo XX, el asma se consideró un trastorno psicósomático en el cual el estrés emocional y desequilibrios en el sistema nervioso eran la clave de su etiología, y por tanto, el alivio de esa ansiedad o estrés emocional se consideraba la principal intervención terapéutica para hacer frente a esta *"asma nerviosa"*²⁶.

A partir de la segunda mitad del siglo XX existe un interés creciente por conocer y estudiar otros posibles factores

desencadenantes del asma, tales como alérgenos o contaminación, por lo que los factores psico-sociales quedarían en un segundo plano. Sin embargo, poco a poco con el paso del tiempo, aquellos olvidados factores psico-sociales vuelven a tener relevancia. En las últimas décadas numerosos trabajos pretenden reflejar la asociación existente entre dichos factores y el asma²⁶. Los estudios realizados se han focalizado principalmente en examinar la relación entre los síntomas de ansiedad y la gravedad del asma por una parte, y los síntomas de ansiedad y marcadores fisiológicos de asma (tanto en niños como en adultos y ancianos) por otra. Un estudio realizado por Bennett y cols. concluye que el asma en los niños puede ser más perjudicial para su bienestar emocional que otras patologías, señalando que los niños con asma tienen incluso más riesgo de padecer depresión que los niños con otras patologías crónicas, tales como fibrosis quística o el cáncer²⁷. Otro trabajo publicado en el año 2000 por Galil, encuentra que los niños asmáticos desarrollan sentimientos como terror o pánico frente a las crisis asmáticas, lo que puede repercutir a largo plazo en su manera de afrontar la enfermedad. A su vez, el estudio señala que la sobreprotección por parte de los padres o el entorno familiar de niños asmáticos pueden derivar en el desarrollo futuro de trastornos depresivos²⁸.

Uno de los estudios más rigurosos en adultos ha sido el realizado por Scott y colaboradores, publicado en 2007, en el que participaron 17 países. Los autores concluyen que los adultos asmáticos tienen una prevalencia de trastorno depresivo que oscila del 5 al 25% y de trastorno ansiedad generalizado que puede llegar al 6,7%. Este trabajo señala que los adultos con asma tienen un riesgo incrementado de desarrollar depresión o trastornos de ansiedad²⁹. Netjey y colaboradores, publican otro estudio que evalúa la presencia de depresión en una cohorte de pacientes asmáticos graves y muestra una prevalencia mucho mayor que la señalada en el estudio realizado por Scott (un 41%). Además, es más prevalente la coexistencia de trastornos psiquiátricos en pacientes asmáticos con mayor gravedad³⁰.

Ortega y cols. estudian 2.554 ancianos ibero-americanos con patología cardiovascular, diabetes y asma, y concluyen que sólo los asmáticos tenían mayor riesgo de desarrollar trastornos depresivos³¹. Por otro lado, Niti y colaboradores comparan la tasa de depresión entre ancianos asiáticos con enfermedad crónica con la de ancianos sanos, y concluyen

que la depresión es más prevalente entre los pacientes con patología crónica y, entre ellos, los asmáticos y los pacientes con EPOC eran el grupo de mayor riesgo³².

Asma y trastornos psiquiátricos: generalidades

Como venimos exponiendo, estudios recientes sugieren que los factores psíquicos juegan un papel decisivo en la génesis y evolución del asma. Es importante conocer la relación existente entre las emociones y el asma, pues de alguna manera las emociones repercuten en aspectos fundamentales del asma. En este sentido cabe destacar los siguientes aspectos:

- En el curso de la enfermedad, los pacientes asmáticos con depresión o ansiedad visitan con mayor frecuencia los Servicio de Urgencias y la gravedad del asma muestra a su vez una relación directa con la gravedad de los síntomas por depresión³³.
- Existe una importante repercusión en los costes de la enfermedad: los asmáticos que padecen una segunda patología, consumen más medicamentos y visitan mayor número de sanitarios. Los pacientes que además padecen ansiedad o ataques de pánico hacen uso innecesario de medicación inhalada por síntomas como disnea que, según se ha demostrado, no compromete la función respiratoria del paciente³⁴.
- Sobre la mortalidad. La depresión aumenta el riesgo de padecer estado asmático y de muerte súbita, debido en parte a una menor adherencia al tratamiento³⁵.
- En la prevención. El tratamiento con antidepresivos tricíclicos en pacientes asmáticos que padecen depresión mayor ha revelado mejoría en los síntomas y el uso menos frecuente de inhaladores, así como mejoría en la calidad de vida¹⁸.

La relación entre factores psíquicos, emocionales y el asma, puede explicarse por las siguientes hipótesis³⁶:

- a) El asma por sí misma, incrementa el riesgo de desarrollar ansiedad y depresión. En algunos niños el inicio de los síntomas alérgicos o respiratorios es anterior al inicio de síntomas de ansiedad o del trastorno del estado

ánimico. Por eso, es razonable afirmar que las manifestaciones clínicas del asma y la necesidad de tratamiento de mantenimiento y de rescate pueden causar estrés que derive en un trastorno de ansiedad. Teoría cognitiva y biológicas soportan esta hipótesis:

- La cognitiva postula que el asma puede generar creencias temerosas sobre los síntomas respiratorios que puedan conducir a trastornos de ansiedad³⁷.
- La teoría biológica postula que experiencias repetidas de hipoxia e hipercapnia pueden sensibilizar los circuitos neuronales situados en la amígdala y el locus cereleus que controlan la respuesta al miedo, convirtiéndose en hiperreactivos a las crisis asmáticas, y generando un estado de ansiedad constante y mantenido en el paciente afecto³⁷.

b) Trastornos del estado anímico y ansiedad conducen a un mayor riesgo de desarrollar asma³⁶.

Asma y trastornos psiquiátricos: aspectos fisiopatológicos

A. Asociaciones genético-familiares entre asma y trastornos psiquiátricos

Se ha cuestionado si la genética podría estar involucrada en la relación existente entre los trastornos psiquiátricos y el asma. Estudios recientes como el de Ortega³⁸, aportan pruebas fehacientes de que la prevalencia de trastornos del estado de ánimo está incrementada en los padres de niños asmáticos, pero la prueba más directa que soporta un vínculo genético entre asma y depresión viene del estudio realizado por Wamboldt en gemelos finlandeses, en los que se muestra la asociación de enfermedades atópicas y síntomas depresivos, encontrando que hasta el 64% de esta asociación se debía principalmente a factores genéticos³⁹.

La exposición a factores estresantes en la edad temprana puede contribuir a incrementar el riesgo de que el niño asmático pueda desarrollar depresión. El estrés materno durante el embarazo puede afectar al desarrollo de sistema nervioso, sistema inmune y respiratorio del feto. De hecho, el feto es especialmente sensible a estímulos de estrés, sensibilidad se manifiesta por una frecuencia más alta de sín-

tesis de DNA en esos casos⁴⁰. El estrés postnatal también parece jugar un papel en la génesis del asma. La exposición a estrés en la infancia se asocia, tanto con un riesgo incrementado de desarrollar asma⁴¹, como de trastornos psiquiátricos. A su vez, se ha demostrado la asociación entre un amplio margen de trastornos mentales y el posterior desarrollo de asma en la edad adulta⁴². Por otro lado, es interesante reseñar que el asma es una patología en la que la familia juega un papel crucial. La prevalencia de asma suele ser inversamente proporcional al nivel socio-económico familiar. Además, los niños asmáticos con nivel socio-económico bajo tienen historia de más hospitalizaciones y agudizaciones que los niños asmáticos con mejor nivel socio-familiar⁴⁰.

Por otra parte, un número considerable de estudios familiares han investigado la prevalencia de asma o atopia en la descendencia de adultos con trastornos de ansiedad. Estos resultados han sugerido que hay un incremento en la frecuencia de atopia entre los descendientes de padres con trastornos de ansiedad comparados con controles sanos⁴³⁻⁴⁶.

B. Papel del sistema inmune

El efecto del estrés sobre la función inmune ha sido objeto de extensos estudios de investigación. El estrés es capaz de estimular el eje hipotálamo hipofisario adrenal, produciéndose un aumento del cortisol y catecolaminas, que podrán producir un desbalance a favor de las interleukinas (IL) 4 y 5, implicadas en la patogenia del asma, así como de los linfocitos TH2 con respecto a linfocitos TH1, lo que favorece el asma y enfermedades alérgicas; de manera que, si el estrés es mantenido, se producirá un notable aumento adicional en la respuesta inflamatoria de la vía aérea del paciente asmático^{40,47-49}. Además, según Marshall y Agarwal, el estrés se ha asociado con supresión de la actividad de las células *natural killer*, así como con proliferación linfocítica y producción de interferón-gamma⁵⁰. Por otro lado, las agudizaciones de asma mediadas por el estrés pueden producir múltiples alteraciones inmunes, incluyendo disregulación de citocinas o hiperreactividad de la vía aérea mediada por el reflejo vaga^{50,51}. Las hormonas vinculadas al estrés favorecen la inflamación a través de inducción de IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, factor de necrosis tumoral- alfa, y proteína C

reactiva, así como a través de la activación de la hormona liberadora de corticotropina⁵².

C. Papel sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo se regula por el sistema parasimpático y simpático. El primero transporta predominantemente impulsos de mecanorreceptores y de índole quimiosensitiva, y el segundo y sus aferentes transportan principalmente sensaciones de temperatura y de alguna lesión de los tejidos de origen mecánico o térmico¹⁸. En la mayor parte de los casos los neurotransmisores simpáticos y parasimpáticos se pueden considerar como antagonistas fisiológicos o funcionales. La acción integradora del sistema nervioso autónomo tiene importancia vital para el bienestar del organismo, siendo su principal regulador. Por ejemplo, la actividad simpática sobre el músculo liso en tráquea y bronquiolos produce su relajación, mientras que la parasimpática sobre estas estructuras ocasiona contracción¹⁸.

El modelo de disregulación autonómica de Miller describe la relación entre factores psíquicos, su repercusión en la reactividad de las vías aéreas en pacientes asmáticos y su traducción clínica. Muestra que factores como la desesperanza, la depresión o el enfado pueden estimular vías autonómicas distintas en pacientes asmáticos con y sin depresión. Este modelo postula que, en el grupo de pacientes asmáticos con depresión se estimula la vía parasimpaticomimética, a través del nervio vago, aumentando así la resistencia de la vía aérea, a diferencia del grupo de pacientes asmáticos sin depresión, en los que predomina el estímulo de la vía simpaticomimética y por tanto, sin aumento de la resistencia inicial de las vías aéreas (respuesta habitual al estrés⁵³).

Tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático están también involucrados en el campo de las emociones³⁴. Los individuos con estados de estrés prolongado, están sometidos a un aumento de actividad parasimpática. Así, en los sujetos en los que el sistema parasimpático es particularmente reactivo, puede haber una mayor respuesta parasimpática al estrés y ser más propensos a presentar mayor acidez de estómago, cefaleas tensionales, etcétera. Incluso en algunas ocasiones, esos estímulos de estrés experimen-

tados por algunos pacientes pueden derivar en reacciones vaso-vagales que a veces culminan en desmayo e incluso en cuadro sincopal³⁴.

D. Asma e hiperventilación

Otro mecanismo implicado en la génesis de las crisis asmáticas es el producido por las sensaciones experimentadas por el sujeto en relación con situaciones de miedo o pánico, a través de un incremento de la ventilación asociado con el reflejo de lucha/huida. Esto podría ocurrir bien directamente, o bien por expresión vocal de la emoción, a través del grito, risa, llanto... etc. Estas actividades se acompañan de un incremento de frecuencia y/o profundidad de la respiración. Cualquiera podría, por tanto, conducir a hiperventilación. La hiperventilación incrementa la cantidad de aire frío respirado, y el hecho de respirar aire frío es un conocido desencadenante de crisis asmática³⁴.

E. Otros: factores farmacológicos

Los corticoides son los fármacos más comúnmente utilizados en el tratamiento de pacientes con asma y su uso continuado puede conducir, entre otros efectos adversos, a la depresión. Horowitz postula que glucocorticoides e inflamación se han visto implicados en la génesis de la depresión. Hay numerosas pruebas científicas que indican que la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y la disfunción del receptor de los glucocorticoides están presentes en un número significativo de pacientes que tienen depresión; y hay también pruebas del incremento de procesos inflamatorios en pacientes deprimidos con altos niveles de citocinas, incluyendo altos niveles de IL 1 e IL 6⁵⁴.

Papel de los factores psíquicos en el asma⁵⁵

El conocimiento de un asmático y su entorno socio-familiar sobre su proceso respiratorio puede influir positiva o negativamente en el curso de la enfermedad. Por ello, tanto las variables cognitivas como las emocionales o conductuales, desempeñan un papel fundamental en la evolución del asma (Weiss, 1994).

A. Variables cognitivas

Una correcta información y un apropiado estado de alerta son elementos cruciales para controlar el asma y reducir al mínimo su impacto sobre el estilo de vida. Si un paciente asmático identifica cuáles son los factores o agentes desencadenantes de su proceso, puede tomar medidas al respecto evitando su exposición a los mismos. Por otro lado, los pacientes que están alerta sobre sus síntomas pero no manifiestan una preocupación excesiva sobre ellos, evitan el pánico innecesario durante las crisis asmáticas. El hecho de poder identificar factores de riesgo o signos de alerta y actuar en consecuencia, hace que el paciente tenga una sensación de control de la situación. A su vez, quienes comprenden y cumplimentan adecuadamente su tratamiento suelen sentirse menos indefensos, y aceptan su enfermedad y muestran mayor adherencia al tratamiento. Desgraciadamente, un número elevado de pacientes no tiene estas características, debido a que, por un lado el equipo médico no suele proporcionarles las habilidades para un adecuado auto-manejo, y por otro a que en muchas ocasiones, son los propios pacientes los que no expresan de manera clara sus pensamientos o sentimientos en la consulta y son reacios a aceptar las recomendaciones recibidas en ella⁵⁵.

Por todo lo expuesto, el equipo médico responsable del paciente debe indagar en todos estos aspectos para ofrecer un adecuado manejo de la enfermedad.

B. Variables emocionales⁵⁵

Las emociones, tanto positivas como negativas, son desencadenantes o agravantes de las crisis asmática. En 1994, Weiss señalaba cuatro patrones distintos de relación emoción-crisis asmática:

- I. Emoción→asma: en este esquema, una emoción fuerte puede desencadenar una crisis asmática.
- II. Emoción→conducta→asma: dentro de este esquema puede ocurrir que la emoción deriva en un tipo de conducta que desencadene la crisis asmática. Por ejemplo, la ira puede llevar al grito o la ansiedad y a la hiperventilación.
- III. Emoción→conducta→estímulo fisiológico→asma: en este caso, la emoción y la conducta provocan una reac-

ción asmática porque exponen al paciente a un estímulo fisiológico nocivo.

- IV. Asma→reacción emocional→síntomas secundarios: en este esquema, el paciente que por cualquier razón sufra una crisis asmática, reacciona de un modo que agrava su intensidad e incluso, induce complicaciones secundarias. Suele ser más frecuente en pacientes con asma de inicio en la edad adulta, que no han tenido tiempo de adaptarse a su enfermedad. En este apartado suelen jugar un papel importante los familiares del paciente, ya que si éstos muestran un exceso de atención o preocupación pueden agravar el problema y generar lo que se conoce como "conducta de enfermedad"⁵⁵.

El miedo y el pánico tienen grandes efectos sobre el comportamiento de la enfermedad entre los asmáticos. Puntuaciones muy altas en las escalas que evalúan dichas sensaciones se han asociado con hospitalizaciones prolongadas y con sobremedicación, independientemente del grado de alteración de la función pulmonar³⁴.

C. Variables conductuales

Existen diversas conductas, hábitos, aficiones, u otras circunstancias, como uso incorrecto de tratamiento inhalado etc... que en el paciente asmático pueden desencadenar agudizaciones; por tanto el déficit de habilidad para evitar o corregir esas conductas, suponen un riesgo para el paciente⁵⁵.

Evaluación de las variables psíquicas que influyen en el asma

Dado el vínculo existente entre ansiedad, depresión y asma, debemos plantearnos, que en el paciente asmático, la entrevista clínica, más allá de una minuciosa anamnesis del problema respiratorio en sí, requerirá de un abordaje integral que comprenda el estudio de las diversas comorbilidades que puedan influir en el curso de la enfermedad, y entre ellas, como venimos señalando en el presente trabajo, los trastornos psiquiátricos. A la hora de investigar si nuestros pacientes asmáticos pueden tener asociado un trastorno ansioso-depresivo, va a ser fundamental el conocimiento de

las diversas circunstancias y condiciones que desencadenen o agraven las crisis, las estrategias por parte del paciente para afrontarlas, las reacciones de sus allegados y el impacto sobre su estilo de vida. Debemos indagar en el papel que juegan las emociones en los episodios de crisis, así como extraer conclusiones respecto a si dichas emociones son los verdaderos estímulos capaces de desencadenar y agravar su asma. Para ello, disponemos de varios cuestionarios que serán de gran utilidad para descartar posibles síntomas de ansiedad/depresión en nuestros pacientes.

A. Escala de ansiedad de Hamilton (Hamilton Anxiety Scale, HAS)

La escala de ansiedad de Hamilton⁵⁶ (Hamilton Anxiety Scale, HAS). Se trata de uno de los instrumentos más utilizados en estudios sobre ansiedad. Puede usarse para valorar la intensidad de la ansiedad de una forma global en pacientes que reúnan criterios de ansiedad o depresión y para monitorizar la respuesta al tratamiento. No distingue síntomas específicos de un trastorno de ansiedad, ni entre un desorden de ansiedad y una depresión ansiosa. A pesar de discriminar adecuadamente entre pacientes con ansiedad y controles sanos, no se recomienda su uso como herramienta de criba ni de diagnóstico.

Consiste en una escala heteroaplicada de 14 ítems, 13 referentes a signos y síntomas ansiosos y el último que valora el comportamiento del paciente durante la entrevista. El propio autor⁵⁶ indicó para cada ítem una serie de signos y síntomas que pudieran servir de ayuda en su valoración, aunque no existen puntos del anclaje específicos. El entrevistador puntúa de 0 a 4 puntos cada ítem, valorando tanto la intensidad como la frecuencia del mismo. La puntuación total es la suma de las de cada uno de los ítems. El margen posible se encuentra entre 0-56 puntos. Se pueden obtener, además, dos puntuaciones que corresponden a ansiedad psíquica (ítems 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 14) y a ansiedad somática (ítems 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13). No existen puntos de corte para distinguir población con y sin ansiedad y el resultado debe interpretarse sólo como una cuantificación de esta, resultando especialmente útil sus variaciones a través del tiempo, o tras recibir tratamiento^{57,58}. La escala puede utilizarse para valorar ansiedad generalizada cuando no existen ataques de pánico o cuando no se han producido en

los últimos 3 días, preguntado por los síntomas entre los ataques. En estos casos se ha propuesto de forma orientativa la siguiente valoración: 0-5 puntos no ansiedad, 6-14 ansiedad menor, ≥ 15 ansiedad mayor. Kobak⁵⁹ propone la puntuación igual o mayor de 14 como indicativa de ansiedad clínicamente manifiesta.

B. Inventario de depresión de Beck.

El Inventario de Depresión de Beck⁶⁰ (BDI, BDI-II), creado por el psiquiatra e investigador Aaron T. Beck, es un cuestionario autoadministrado que consta de 21 preguntas de respuesta múltiple. Es uno de los instrumentos más comúnmente utilizados para medir la intensidad de la depresión. Las versiones más actuales de este cuestionario pueden utilizarse en mayores de 13 años de edad. Está compuesto por ítems relacionados con síntomas depresivos, como la desesperanza e irritabilidad, cogniciones como culpa o sentimientos como estar siendo castigado, así como síntomas físicos relacionados con la depresión, (por ejemplo, fatiga, pérdida de peso y de apetito sexual). El BDI es bastante utilizado como herramienta de evaluación de la depresión por profesionales de la salud y por investigadores en diversas áreas. El resultado del BDI no es suficiente para realizar un diagnóstico de depresión, se necesitan evaluaciones complementarias (entrevista psicológica/psiquiátrica, valoración del contexto psicosocial, etc.), pero es una herramienta útil para despistaje o control.

El cuestionario consta de 21 preguntas, proporcionando cada pregunta una puntuación entre 0 y 3. Los puntos de corte sugeridos para interpretar el resultado son los siguientes: normal (0-10), ligero trastorno emocional (11-16), depresión clínica borderline (17-30), depresión moderada (21-30), depresión grave (31-40) y depresión extrema (más de 40).

Manejo de los factores psíquicos que contribuyen al asma⁵⁵

El abordaje del manejo de estos factores psíquicos comienza con una formulación diagnóstica del problema, en la que se describen cuáles son los factores que mantienen las

manifestaciones clínicas del sujeto y cuál sería la intervención más adecuada para modificarlos. Existe un conjunto de habilidades conductuales descritas por Weiss en 1994, y que se pueden incorporar al tratamiento psicológico del asma bronquial:

- A. Corregir creencias erróneas sobre el tratamiento del asma.
- B. Conocer las condiciones que desencadenan y agravan el asma.
- C. Reconocer los signos tempranos de la crisis y saber responder a ellos.
- D. Aprender técnicas de relajación y respiración abdominal.

Programas de automanejo y educación

Los programas de auto-manejo constituyen una aportación fundamental para el tratamiento del asma. Suponen una estrategia de intervención global sobre esta patología respiratoria, cuyo objetivo es aportar una adecuada información al paciente acerca de su proceso, así como dotarle de las habilidades y herramientas necesarias para intentar controlar aquéllos comportamientos que inciden en el asma y cuya eficacia ha sido bien establecida⁵⁵. A su vez, los programas terapéuticos conductuales ofrecen diferentes puntos de unión para reducir la ansiedad en los pacientes asmáticos. Del mismo modo, el conocimiento de factores desencadenantes de asma, así como sus medidas de evitación, incrementaría la sensación de control de enfermedad y por tanto podría reducir la ansiedad¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braman SS. The Global Burden of Asthma. *Chest* 2006; 130:45-125.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2004; 59:469-478.
3. Selma Oncel, PH.D, Zeynep Canli Ozer, PH.D and Muaylla Yilmaz PH. D. Living with asthma: An analysis of patient's perspectives. *J Asthma* 2012; 49:924-302.

4. Teke T, Ozer F. Asthma and Asthma related symptoms prevalence among Selçuk University Students. *J Gen Med* 2008; 18:12-21.
5. Dabglu G, Ozkurt S, Evyapan FF, Kiter G, Zencir M, Baser S. Prevalence of Asthma symptoms and risk factors adults in 20-49 age group within Denizli city center. *J Turkey Thorac Soc* 2006; 7:151-55.
6. Anto JM. The causes of asthma: The need to look at the data with different eyes. *Turkiye Kinikeri. J Allergy-Asthma* 2004; 6:69-72.
7. Barnett SB, Nurmagambetov TA. Costs of asthma in th United States. 2002-2007. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127:145-152.
8. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the U. S. *N Engl J Med.* 1992; 326:862-66.
9. Doz M, Chonaid C, Com-Ruelle L et al. The association between asthma control health costs and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med* 2013;13(15). DOI: 10.1186/1471-2466-13-15.
10. No: DuPont RL, Rice DF, Miller LS, Shiraki SS, Rowland CR, Harwood HJ. Economic costs of anxiety disorders. *Anxiety* 1996; 2:167-172.
11. Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:427-435.
12. Elan Gada, MD; David A. Khan, MD; Laura F DeFina, MD; and E. Sherwood Brown, MD, PhD. The relationship between asthma and self-reported anxiety in a predominantly healthy adult population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 329-332.
13. Mai Leander, Erik Lampa, Anna Rask-Andersen et al. Impact of anxiety and depression on respiratory symptoms. *Respiratory Medicine* 2014; 108:1594-1600.
14. C. Ten Thoren and F. Petermann. Reviewing Asthma and Anxiety. *Respiratory Medicine* 2000; 941:409-415.
15. Demir T. Stress and asthma. IU. Cerraphpasa Faculty of Medicine Symposium on Continuing Medical Education Activities. *Istanbul* 2005; 7:1-5.
16. Mancuso CA, Westermann H, Chol TN, Wenderoth S, Briggs WM, Charlson M. Psychological and somatic symptoms in screening for depression in asthma patients. *J Asthma* 2008; 45:221-25.
17. Trollvik A, Severinsson E. Parents experiences of asthma: process from chaos to coping. *Nurs Health Sci* 2004; 6:93-99.
18. Lorena Suárez Idueta, José G. Huerta López, Horacio del Olmo Téllez. Aspectos Psicológicos del asma. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2010; 19:18-22.
19. Bush T, Richardson L, Katon W et al. Anxiety and depressive disorders are associated with smoking adolescents with asthma. *J Adolesc Health* 2007; 40:425-32.
20. Snadden D, Brown JB. The experience of asthma. *Soc Sci Med* 1992; 34 (42): 1351-1361.
21. Adams F. The genuine works of Hippocrates. London. The Sydenham Society, 1849.

22. Rosner F. Moses Maimonides' treatise on asthma. *Thorax* 1981; 36:45-251.
23. Salter HH. *On Asthma: Its Pathology and Treatment*. London, John Churchill and Jons, 1860.
24. Osler W. *The Principles and Practice of Medicine*. New York, D. Appleton and company, 1892.
25. French T, Alexander F: *Psychogenic Factors in bronchial Asthma*. Psychosomatic Medicine Monographs, Vol 4. National Research Council, 1941.
26. J Douwes, C. Brooks, N. Pearce. Asthma nervosa: old concept, new insights. *Eur Respir J* 2011; Vol 37:986-990.
27. Bennet DS: Depression among children with chronic medical problems: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 1994; 19:149-169.
28. Galil N: Depression and asthma in children. *Curr Opin Pediatrics* 2000; 12:331-35.
29. Scott KM, Von Korff, Ormel J et al: Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29:129-133.
30. Nejtex VA, Brown ES, Khan DA, Moore JJ, Van Wagner J, Perantje DC: Prevalence of mood disorders and relationship to asthma severity in patients at an inner-city asthma clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:129-133.
31. Ortega AN, Feldman JM, Canino G, Steinman K, Alegria M: Co-occurrence of mental and physical illness in US Latinos. *Soc Psychiatry Epidemiol*. 2006; 41:927-934.
32. Niti M, NgTP, Kua EH, Ho RC, Tan CH: Depression and chronic medical illness in Assian older adults: the role of subjective health and functional status. *Int. J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:1087-1094.
33. Waxmondy J, Wood B et al. Association of depressive symptoms and disease activity in children with asthma; methodological and clinical implications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 2008; 45:945-954.
34. Lehrer P, Isenberg S, Hochran S. Asthma an emotion: a review. *Journal of Asthma* 1993; 30:5-21.
35. Flynn R, Kifuji K; Summergrand P. Medical conditions with psychiatric manifestations. *Adolesc Med* 2006; 17:49-77.
36. Fabiano di Marco, Pierochille Santos and Stefano Centanni. Anxiety and depression in asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2011; 17:39-44.
37. Katon WS, Richardson L, Lozano P et al. The relationship of asthma and anxiety disorders. *Psychom Med* 2004; 66:349-355.
38. Ortega AN, Goodwin RD, McQuaid EL, Canino G: Parental mental health, childhood psychiatric disorders and asthma attacks in islan Puerto Rican youth. *Ambul Pediatr* 2004; 4:308-315.
39. Wamboldt MZ, Hewitt JK, Schmitz S: Familial association between allergic disorders and depression in adult Finnish twins. *Am J Med Genet* 2000; 96:146-153.
40. Ryan J Van Lieshout, Glenda M, McQueen. Relations between Asthma and Psychological Distress: An old Idea Revisited. *Chem Immunol Allergy, Basle, Karger*, 2012; 98:1-13.
41. Wriugh RJ, Finn P, Contreras JP et all: chronic corgiver stress and IgE expression, allergen-induce proliferation and cytokine profiles in a birth cohort presiposed to atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1051-57.
42. Jordi Alonso, Peter de Jogne, Carmen CW Lim et all. Association between mental disorders and subsequent adult onset asthma. *Journal of Psyciatric Research* 2014; 59:179-188.
43. Merikangas KR, Avenevolis, Dierker L, Frillon C: Vulnerability factors among children at risk for anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1523-1535.
44. Slattery MJ, Klein DF, Mannuzza S et al: Relationship between separation anxiety disorder, parental panic disorder and atopic disorders in children: A controlled high-risk study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:947-954.
45. Renee D Goodwin. Ashtma and Anxiety Disorders. *Adv Psychosom Med*. Basel, Karger, 2003; 24:51-71.
46. Wamboldt MZ, Weintraub P, Krafchick D, Wamboldt FS: Psychiatric family history in adolescents with severe asthma. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1042-49.
47. Van Lieshout RJ, Bienesnstac J, McQueen GM: A review of candidate pathways underlying the association between asthma and major depressive disorder. *Psychosom Med* 2009; 71:187-195.
48. Von Herten LC: Maternal stress and T-cell differentiation of the development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:923-28.
49. Ana F Trueba, Erica Simon, Richard J. Auchus, Thomas Ritz. Cortisol response to acute stress in asthma: Moderation by depressive mood. *Physiology & Behaviour* 2016; 159:20-26.
50. Marshall GD and Agarwal SK. Stress immune regulation and immunity: Applications for asthma. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21:241-46.
51. Marianne Frieri MD PhD, Maeve O'Connor MD and Mervat Nas-sef MD. Asthma, stress and depression in women. 2015; 36:256-261.
52. Calcagni E and Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines and susceptibility to immune-related diseases. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1069: 62-76.
53. Miller B, Wood B, Lim J, Ballow M. Depressed children with asthma evidence increased airway resistance "vagal vias" as a mechanism? *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:66-73.
54. Horowitz MA, Zunszain PA, Anacker C et al. Glucocorticoids and inflammation: A double-headed sword in depression? How do neuroendocrine and inflammatory pathways interact during stress to contribute to the pathogenesis of depression? *Med Trends Pharmacopsychiatry* 2013; 18:127-143.

55. Isaac Amigo Vázquez, Concepción Fernández Rodríguez, Mario Pérez Álvarez. Asma Bronquial. Manual de Psicología de la salud. 3ª Edición. En: Ediciones Pirámide (Grupo Anaya S.A) Ed. Madrid, 2009. p. 213-220.
56. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol* 1959; 32:50-55.
57. Kellner R, Kelly AV, Sheffield BF. The assessment of changes in anxiety in a drug trial: a comparison of methods. *Br J Psychiatry* 1968; 114:863-69.
58. Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disor* 1988; 14:61-8.
59. Kobak KA, Reynolds WM, Greist JH. Development and validation of a computer-administered version of the Hamilton Anxiety Scale. *Psychological Assessment*, 1993; 5:487-492.
60. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (196). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961; 4:561-571.

Autoevaluación

1. Hasta cerca del 50% de los asmáticos pediátricos muestran síntomas de depresión. Entre los asmáticos adolescentes las cifras de depresión casi duplican la de los adolescentes no asmáticos.
 - a. Verdadero.
 - b. Falso.
2. En el asmático adulto la prevalencia de depresión *mayor* oscila del 5 al 10%.
 - a. Verdadero.
 - b. Falso.
3. Hay pruebas que soportan la existencia de vínculos genéticos en la asociación de atopia y síntomas depresivos.
 - a. Verdadero.
 - b. Falso.
4. Linfocitos T específicos: son linfocitos T a los que se les ha modificado la afinidad de su receptor antigénico (TCR) frente a un antígeno específico del tumor. Sus resultados iniciales son claramente superiores a los de los CART.
 - a. Verdadero.
 - b. Falso.
5. Actualmente los biomarcadores predictivos para el cáncer no microcítico de pulmón son(indique la respuesta *falsa*):
 - a. Detección de mutaciones productoras de micrometástasis.
 - b. Detección de mutaciones en el gen EGFR.
 - c. Detección de mutaciones en el gen ALK.
6. Las Vacunas Genéricas se basan en células tumorales propias inactivadas o de colecciones de líneas tumorales inactivadas que han demostrado su eficacia en porcentajes superiores al 40% de pacientes.
 - a. Verdadero.
 - b. Falso.
7. Los argumentos científicos para recomendar la utilización de corticoide inhalado en los pacientes con tos equivalente de asma son sólidos y suficientes.
 - a. Verdadero.
 - b. Falso.
8. En los pacientes con tos crónica en los que está indicado, el resultado del tratamiento con corticoide inhalado es dependiente de la dosis, de manera que algunos requieren dosis altas o la adición de corticoide oral.
 - a. Verdadero.
 - b. Falso.
9. La concentración de óxido nítrico en el aire espirado (ONE) está elevada en la eosinofilia de la vía aérea de pacientes con asma o rinitis. Pero si se excluyen estos procesos en el diagnóstico de una tos crónica, el valor de predicción del ONE es nulo y el posible efecto terapéutico del corticoide inhalado es a lo sumo dudoso.
 - a. Verdadero.
 - b. Falso.
10. De los errores cometidos por los paciente con el inhalador de cartucho presurizado y que reducen o impiden el depósito pulmonar de aerosol, el más frecuente es la incoordinación entre disparo del inhalador y la inspiración lenta y profunda, con una frecuencia de:
 - a. 20 %.
 - b. 45 %.
 - c. 56 %.

11. El error más frecuente con el inhalador de polvo seco de entre los que reducen o impiden el depósito pulmonar de aerosol es no hacer una espiración profunda antes de inhalar y su frecuencia es:
- 29 %.
 - 37 %.
 - 46 %.
12. Sólo una de las siguientes frases es **correcta**. **Indíquela**:
- Al menos uno de cada tres pacientes que usan inhaladores lo hace mal y comete errores que reducen mucho o impiden el depósito pulmonar de aerosol.
 - Para instruir al paciente en el uso de su inhalador basta dedicarle suficiente tiempo en la primera entrevista hasta asegurarse de que la inhalación es correcta y el paciente ha entendido toda la maniobra.
 - En la actualidad los pacientes cometen menos errores que hace 40 años, cuando empezaron a usarse.
13. Los datos epidemiológicos sobre la enfermedad por reflujo gastro-esofágico indican una prevalencia para España del (Indique la **cifra correcta**):
- Alrededor del 1%
 - Alrededor del 5 %
 - Alrededor del 15%
14. Entre los problemas respiratorios relacionados con la enfermedad por reflujo gastro-esofágico se incluyen:
- Síndrome de tos crónica, asma, EPOC, SAOS y la fibrosis pulmonar Idiopática. Esta afirmación es:
- Verdadera.
 - Falsa.
15. Los datos que avalan la utilidad de la criobiopsia en las patologías pulmonares intersticiales con patrón fibrótico (una de las opciones siguientes es **falsa**). **Indíquela**:
- Son abundantes.
 - Permiten establecer un diagnóstico específico similar al de la biopsia quirúrgica.
16. La criobiopsia transbronquial se ha probado en el seguimiento del paciente con trasplante pulmonar, y en los estudios relacionados se ha observado (señale la frase incorrecta):
- Las muestras obtenidas son más grandes y de estructura más preservada que las de pinza convencional.
 - El rendimiento de diagnósticos específicos es mayor.
 - Los datos disponibles confirman su superioridad en el seguimiento post-trasplante.
17. Los datos disponibles hasta ahora sobre la biopsia por criosonda de pacientes con infiltrados pulmonares permiten afirmar que su rendimiento diagnóstico histológico es mayor que el de la pinza convencional.
- Verdadero.
 - Falso.

RESPUESTAS de la Autoevaluación

1. Respuesta: **A**. Fuente: Suarez Idueta L. Alergia, Asma e Immunol Pediatr. 2010;19:18.
2. Respuesta: **A**. Fuentes: Scott KM et al. Gen Hop Psychiatry 2007;29:123 . Nejtex VA et al. An Allergy Asthma Immunol 2001;87:129.
3. Respuesta: **A**. Fuente: Wamboldt MZ et al. Am J Med Genet 2000;96:146.
4. Respuesta: **B**. Fuente: Boronat et al. Medicina Respiratoria 2016;9(3).
5. Respuesta: **A**. Fuente: Boronat et al. Medicina Respiratoria 2016;9(3).
6. Respuesta: **B**. La eficacia de las respuestas actuales es del 20 - 30% aunque se prevé su aumento en el futuro. Fuente: Boronat et al. Medicina Respiratoria 2016;9(3).
7. Respuesta: **B**. Fuente: Dicipinigaittis PV et al. CHEST 2006;129(1 Suppl):75S.
8. Respuesta: **A**. Fuente: Ribeiro M. Et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99(1):61.
9. Respuesta: **A**. Fuente: Prieto L. et al. CHEST 2009;163(3):816. Hsu J-Y et al. J Chin Med Assoc 2013;76(1):15.
10. Respuesta: **B**. 45%. Fuente: Sanchis J. et al CHEST 2016;150(2):394.
11. Respuesta: **C**. 46%. Fuente: Sanchis J. et al CHEST 2016;150(2):394
12. Respuesta: **A**. Fuente: Sanchis J. et al CHEST 2016;150(2):394.
13. Respuesta: **C**. Fuente: Ponce J et al. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:175.
14. Respuesta: **A**. Fuente: Ver referencias en Perpiñà M. Reflujo patológico y Enfermedades Pulmonares MedRespir 2016;9(3).
15. Respuesta: **A**. Fuente: Pajares V, Torrego A. Med Respir 216;9(3).
16. Respuesta: **C**. Se requieren más estudios prospectivos aleatorizados para confirmar la utilidad clínica. Fuente: Pajares V, Torrego A. Med Respir 216;9(3).
17. Respuesta: **A**. Fuente: Pajares V, Torrego A. Med Respir 216;9(3).

Instrucciones para los autores

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

Normas de publicación

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

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

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

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

Características del Manuscrito

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

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

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

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

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

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

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

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

Envío del manuscrito

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

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