

Medicina respiratoria



Medicina respiratoria

Directores:

J. SANCHIS ALDÁS
Servicio de Neumología. Hospital Sant Pau. Barcelona

V. SOBRADILLO PEÑA
Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Bilbao

Secretario de Redacción:

J. L. VIEJO BAÑUELOS
Servicio de Neumología. Hospital General Yagüe. Burgos

Consejo Editorial:

N. COBOS BARROSO
Sección de Neumología. Servicio Pediatría Hospital Vall D'Hebron. Barcelona.

F. DUCE GRACIA
Servicio de Alergia. Hospital Clínico. Zaragoza

J. MARTÍNEZ GONZÁLEZ-RÍO
Servicio de Neumología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

C. PICADO VALLÉS
Servicio de Neumología. Hospital Clínico. Barcelona.

M. PERPIÑÁ TORDERA
Servicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia.

L. SÁNCHEZ AGUDO
Servicio de Neumología. Instituto Carlos III. Madrid.

* 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. BU-201/2008

Diciembre 2009. **Vol. 2 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	Gripe A. Aspectos del diagnóstico y tratamiento	JOSÉ LUIS VIEJO BAÑUELOS ANA PUEYO BASTIDA SERGIO CURI CHÉRCOLES
23	Tratamiento personalizado del tabaquismo	LOURDES LÁZARO ASEGURADO
31	Prevención de las exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica	JUAN JOSÉ SOLER-CATALUÑA MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ-GARCÍA
41	Infecciones pulmonares importadas: II parte	CARMEN MUÑOZ BATET FERRAN SÁNCHEZ-REUS
51	Evaluación preoperatoria en la cirugía de resección pulmonar en el cáncer de pulmón	NURIA MARINA MALANDA JUAN B. GÁLDIZ ITÚRRI
59	Bronquitis crónica y EPOC. ¿Dos caras de una misma moneda?	ALFREDO DE DIEGO DAMIA

editorial

Mucho se ha hablado el pasado año sobre la Gripe y el posible impacto de su variante H1N1. Después de las primeras experiencias en nuestro país, ha llegado la hora de analizar y valorar los efectos reales que su difusión ha producido en población española. En el presente número de la revista, el Dr. Viejo Bañuelos y su grupo del Complejo Asistencial de Burgos revisan de forma clara y accesible las características generales del virus y de sus variantes, y presentan sus primeras experiencias clínicas sobre la infección por la variante H1N1. Su trabajo supone una ayuda inestimable para alcanzar una visión clínica temprana de la infección por esta variante entre nosotros.

A continuación, los autores de la revisión de las "Infecciones Pulmonares Importadas", aparecida en el número anterior de Medicina Respiratoria, presentan en el actual la segunda parte, dedicada a las Parasitosis Pulmonares más comunes, hasta recientemente consideradas foráneas pero que, como consecuencia de las actuales facilidades de desplazamiento y la fuerte inmigración procedente de países en las que son endémicas, requieren su recurso aquí y, con cierta frecuencia, su inclusión en el diagnóstico diferencial.

De nuevo la EPOC, por ser una de las entidades más prevalentes en la actividad clínica, tiene su entrada en las páginas de la revista. Esta vez su presencia es doble: Por un lado, atraído por el proceso de revisión a que están sometidos los conceptos relativos a la EPOC, establecidos en el Primer Simposio Ciba hace ahora cincuenta años, el Dr. de Diego presenta aquí sus reflexiones sobre la controversia, generada ya desde aquel simposio, respecto a la relación entre hipersecreción bronquial

(bronquitis) y limitación del flujo aéreo. Por otro lado, los Doctores Soler-Cataluña y Martínez-García ofrecen de forma lúcida su sólida experiencia sobre uno de los problemas clínicos más acuciantes en la atención médica a los pacientes con EPOC; es decir, la prevención de las exacerbaciones clínicas, que tanto afectan al bienestar del enfermo y sobrecargan la actividad asistencial de sus cuidadores.

El convencimiento sobre los efectos extraordinariamente nocivos del tabaco para la salud ha llegado a calar hoy día en la conciencia de la mayoría de médicos y pacientes. En consecuencia, muchos médicos consideran ahora importante informar y aconsejar a sus pacientes al respecto. Pero, una vez que han llegado a convencer al paciente de la necesidad de abandonar la adicción, suelen encontrarse ante el problema de cómo apoyarle en su deshabituación, y no siempre pueden remitirle a una atención especializada. Para orientar al profesional y proporcionarle conocimientos útiles, la Dra. Lázaro presenta brevemente los conceptos generales del problema y los recursos disponibles para su tratamiento.

Completa el presente número el artículo de los Dres. Malanda y Gáldiz, del Servicio de Neumología del Hospital de Cruces (Barakaldo), que ofrecen una puesta al día de la evaluación funcional pulmonar previa a la cirugía resectiva pulmonar. En su trabajo, junto a técnicas consagradas por el uso, presentan las posibilidades técnicas más novedosas y prometedoras de una mejor predicción de la función pulmonar post-operatoria de los enfermos que van a someterse a una resección pulmonar.

Con la difusión de estas interesantes aportaciones, Medicina Respiratoria se propone, una vez más, facilitar el acceso del médico interesado en las enfermedades respiratorias a la actualidad de aspectos directamente pertinentes a su actividad clínica.

DR. J. SANCHIS
DR. V. SOBRADILLO

Gripe A. Aspectos del diagnóstico y tratamiento

J. L. VIEJO BAÑUELOS, A. PUEYO BASTIDA, S. CURI CHÉRCOLES

Servicio de Neumología. Complejo Asistencial de Burgos
Avda. Cid 96. 09005 Burgos

e-mail: jlviejo@hgy.es

RESUMEN

La gripe es una de las enfermedades más comunes y constituye un problema de salud pública. Los virus influenza A, B, Y C son responsables de la infección, que suele ser autolimitada y se caracteriza por síntomas bien conocidos : fiebre, dolores musculares y síntomas respiratorios. El control de la enfermedad se basa en la administración de la vacuna de eficacia probada, sobre todo en los grupos de riesgo. Se ha descrito inflamación de la mucosa, disminución del aclaramiento traqueo-bronquial, pérdida del manto mucociliar y neumonía como consecuencia de la infección.

La pandemia de gripe A presenta algunas características diferentes entre las personas afectadas. Las complicaciones se establecen en personas con morbilidad, y el tratamiento sintomático mejora la situación clínica. Los tratamientos específicos han demostrado la disminución de los síntomas y del tiempo de enfermedad. Aunque la mayoría de los casos suelen tener un curso autolimitado pueden existir complicaciones graves que incluso pueden ocasionar la muerte del paciente.

PALABRAS CLAVE: : Gripe A, pandemia, virus gripal, tratamiento de la gripe, vacunación antigripal.

Introducción

La gripe es una de las enfermedades más comunes y conocidas. El virus que la produce, el virus gripal, provoca una infección en continua evolución, responsable de importantes epidemias anuales y en algunos casos de pandemias mundiales. Es por tanto un importante problema de salud pública como consecuencia de las altas tasas de morbilidad que produce

y la presencia de sobremortalidad en grupos específicos de población. En una epidemia invernal se estima que hasta un 5 a 20 % de la población puede llegar a enfermar. Habitualmente las complicaciones de la gripe ocasionan la mayor mortalidad en las edades extremas de la vida, principalmente en mayores de 70 años. Otras afecciones pueden darse en las pandemias. Los virus Influenza causan habitualmente epidemias de temporada y muy ocasionalmente pandemias. La palabra pandemia

(del término griego pan que significa "todo" y demos, que significa "personas") describe una epidemia que afecta a toda la población. Generalmente es necesario que se produzcan varias ondas de infecciones, a lo largo de unos pocos años, antes de que la mayoría de la población del mundo se vea afectada por la influenza pandémica¹.

Los virus influenza son virus ARN con cubierta, que pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y contienen un genoma segmentado. Existen tres tipos de virus influenza, A, B, y C. Sin embargo todas las pandemias registradas han sido causadas por el tipo A, que a su vez incluye varios subtipos según el carácter de los antígenos de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), glucoproteínas localizadas en la parte externa del virus. Los que afectan al hombre son las variedades H_1N_1 , H_2N_2 , y H_3N_2 . La evolución normal de estos virus incluye cambios antigénicos menores con mutaciones en el gen de la proteína, o mayores con reagrupamiento genético que determina un cambio antigénico completo con la aparición de subtipos nuevos frente a los cuales la población humana puede ser completamente susceptible, y que determinan la necesidad de reactualización de las vacunas anuales².

El huésped y el reservorio natural de los 15 subtipos HA y de los 9 subtipos NA del virus de influenza A son las aves acuáticas silvestres. La infección aguda en el hombre suele ser autolimitada y se caracteriza por síntomas bien conocidos: fiebre, dolores musculares, quebrantamiento y síntomas respiratorios, tras un período de incubación variable de 18 a 36 horas. El control de la gripe se basa en la administración de una vacuna de eficacia probada a los diferentes grupos de población que se consideran con mayor riesgo de sufrir complicaciones, debiendo dicha vacuna ser modificada adaptándose a las cepas de cada temporada.

Además del tratamiento sintomático pueden usarse tratamientos específicos entre los que destacan los inhibidores de la neuroaminidasa, que demuestran su utilidad administrados en las primeras 24 a 48 horas de iniciarse el cuadro clínico. Estos fármacos evitan el normal ciclo replicativo de los virus y disminuyen la intensidad y duración de los síntomas así como el riesgo de complicaciones.

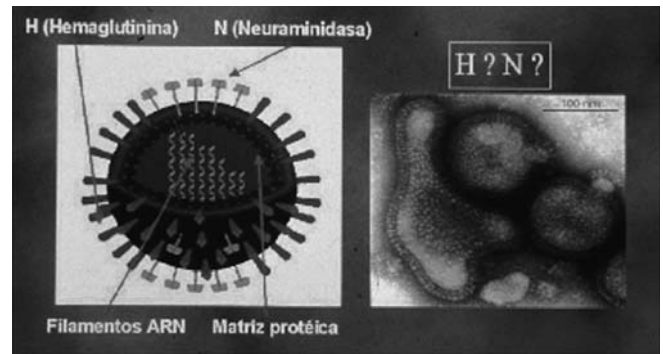


FIGURA 1. Esquema del virus influenza de 80 a 120 nm de tamaño y morfología variable.

Virus gripal e infección

Nuestro sistema respiratorio es el único órgano interno que tiene contacto permanente con el exterior. Más de 10.000 litros de aire entran y salen de nuestros pulmones cada día, y en ese aire hay gran cantidad de contaminantes, algunas partículas tóxicas y algunos microorganismos virus y bacterias. Sin embargo y gracias a un adecuado mecanismo de defensa anatómico, humoral y celular el árbol bronquial normal es estéril desde la segunda generación de división bronquial en individuos inmunocompetentes. Son más de 200 los virus que pueden ocasionar la infección del aparato respiratorio en ciertas condiciones o circunstancias y entre ellos está el virus de la gripe.

La infección producida por el virus influenza o virus gripal comienza con una infección local en la mucosa del tracto respiratorio superior. El virus se transmite por vía aérea mediante aerosoles producidos por la persona ya infectada al estornudar, toser o hablar, y penetra en el sujeto susceptible a través de sus vías respiratorias. El virus se multiplica en las células de las vías respiratorias produciendo un proceso inflamatorio local en cascada con importante secreción de citocinas proinflamatorias responsables en gran medida del síndrome clínico gripal³.

El virus influenza o gripal que afecta al hombre comprende tres tipos diferentes: Influenza A, B, y C, de los que el más importante es el primero, por su posibilidad de sufrir cambios antigénicos, ser el único capaz de producir pandemias y ser capaz de infectar a diferentes poblaciones de animales. Son virus relativamente estables en un rango amplio de temperatura y humedad, aunque prefieren temperaturas ambientales ba-

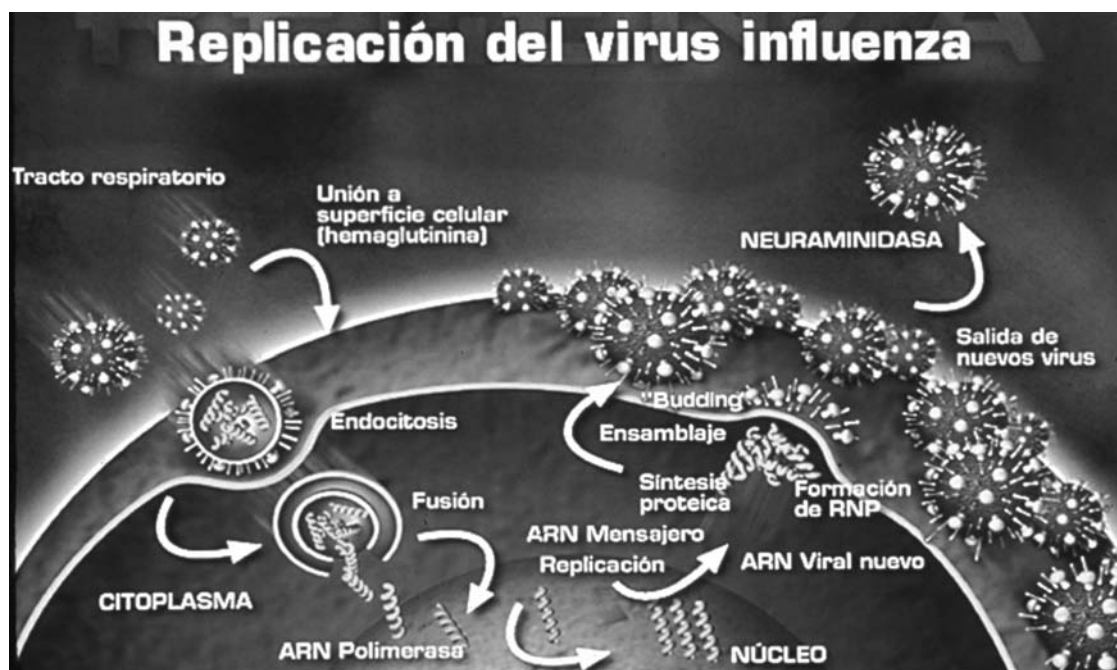


FIGURA 2. Fases de la replicación del virus influenza en el interior de la célula. La composición genética puede cambiar según se va replicando y puede aparecer una variante antigénica (deriva antigénica).

jas. Estructuralmente se trata de una partícula esférica de un diámetro alrededor de 100 nm cubierto por una membrana lipídica que proviene de la membrana celular de su huésped. En esta membrana lipídica presenta insertadas dos proteínas: Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N). Las variedades que infectan al hombre son las conocidas como H_1N_1 , H_2N_2 , y H_3N_2 . En el interior del virus (Figura 1) se observa la existencia de 8 segmentos separados de moléculas de ARN. Cada una de las 8 moléculas de ARN dirige la síntesis de diferentes tipos de proteínas que se encuentran en el virus. La Hemaglutinina es la responsable de la unión del virus a la superficie de la célula que va a infectar. La neuraminidasa contribuye a la liberación del virus desde el interior de la célula infectada al exterior de la misma para continuar de forma exponencial el proceso infeccioso.

Tras la unión del virus a la célula, éste entra en la célula y comienza el ciclo replicativo que dura alrededor de 6 horas. La Hemaglutinina es la responsable principal del poder patogénico del virus. En las dos primeras horas comienza la fase inicial con una participación del núcleo de la célula infectada y a las 4 horas de la infección se produce la incorporación de la hemaglutinina y neuraminidasa y de la ribonucleoproteína que dan lugar a los nuevos virus.

Todos los virus para multiplicarse se replican y no hacen como otros organismos que crecen y se dividen. A pesar de poseer información genéticamente suficiente para sintetizar sus propios constituyentes deben buscar el amparo metabólico de una célula viva para poder multiplicarse a expensas de ella. El ciclo replicativo de los virus es universal: adsorción, penetración, liberación de la envuelta proteica, replicación, encapsidación y liberación. Todo este proceso consta de dos partes: **1.** entrada del ARN viral en el núcleo; y **2.** lograr nuevas copias de ARN viral y liberarlas por gemación. Los virus influenza contienen ARN como material genético y se replica en una célula huésped apoderándose de su control energético y metabólico para beneficio propio, con resultado de cientos de nuevas partículas de virus gripal⁴.

El proceso se inicia con la adherencia del virus a la célula, (Figura 2), entra en ella (endocitosis) y deja libre su ARN. Estos genes virales comenzarán la síntesis de proteínas utilizando los ribosomas y enzimas de la célula (replicación). Crean proteínas estructurales: Hemaglutinina, Neuraminidasa, y Nucleoproteína y proteínas no estructurales presentes en la célula infectada a la que modifican funcionalmente para que sintetice proteínas virales. A partir de este momento se van a encontrar en el citoplasma de la célula infectada las proteínas

estructurales del virus y en el núcleo las nuevas moléculas de ARN virales. Posteriormente hay una fase de ensamblaje, con formación de nuevo ARN viral y posterior salida de los nuevos virus. El papel de la neuraminidasa es esencial ya que su actividad funcional impide que los residuos del ácido siálico presentes en las glicoproteínas de la superficie de la membrana celular se combinen con la hemaglutinina de la nueva partícula viral que va emergiendo, quedando ésta libre para comenzar un nuevo ciclo infeccioso en otras células. De no actuar la neuraminidasa las nuevas partículas virales que se van liberando quedarían adheridas entre sí y a la superficie de la membrana celular y perdiendo así la posibilidad de infectar a nuevas células.

Daño tisular

El virus influenza A induce cambios degenerativos en todo el tracto respiratorio, pero la patología más significativa se presenta en el tracto respiratorio inferior. Se han descrito mediante estudio broncoscópico inflamación difusa aguda de la laringe, traquea y bronquios, con edema e inflamación de la mucosa. Igualmente se ha descrito disminución del aclaramiento traqueobronquial de partículas marcadas radiactivamente durante la infección aguda, que se normaliza al cabo de 1 mes. La pérdida del manto mucociliar es un factor que predispone a una neumonía secundaria tras la infección gripal. Todas estas alteraciones de la esfera respiratoria están favorecidas por las alteraciones que el virus produce en la mucosa respiratoria. Puede apreciarse en biopsias practicadas antes y después de un proceso gripal el deterioro establecido en la mucosa, con desaparición de las vellosidades que protegen la mucosa y su conversión en zonas inflamadas y muy lesionadas tras la acción del virus influenza A.

En la fase inflamatoria, uno de los efectos más importantes es la afluencia masiva de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos al territorio afectado junto con el potencial estimulador de las secreciones bronquiales que provoca el carácter purulento de las secreciones, incluso sin sobreinfección bacteriana que no tardará en producirse al encontrar un territorio orgánico rico en secreciones. Por ello en los casos en que no se observe una mejoría clara a los 5 días de la infección viral debe pensarse en una posible complicación especialmente en sujetos con patología previa, en personas con edad avanzada y en embarazadas⁵.

La fase de reparación y recuperación es la más prolongada y dura entre 3 y 4 semanas y suele conseguir una restitución total de los tejidos afectados. Es posible observar como consecuencia de la infección gripal la aparición de hiperreactividad bronquial e incluso asma, lo que habla a favor de la posible participación del virus gripal directa o indirectamente en el desencadenamiento o en la revelación de un proceso asmático⁶.

Virus y pandemia

La pandemia es la infección extendida a muchos países, causada por un nuevo virus gripal que se ha adaptado recientemente al ser humano y que nunca antes había estado en contacto con el hombre. Durante los últimos años se pensó en la posibilidad de que fuese el virus H₅N₁ el posible causante de una pandemia por sus características: muta muy rápidamente, adquiere genes de virus que infectan a otras especies y se mantiene vivo y activo en las deposiciones de las aves durante 10 días, con lo que incrementa las posibilidades de contagio. Sin embargo, la actual pandemia de gripe A se debe a un virus H1N1 que se inició en América y que en datos de la OMS hasta el 23 de agosto de 2009 (6 meses después de iniciarse) había afectado a 209.000 personas causando 2.185 muertes.

Las pandemias y las epidemias de influenza en los seres humanos surgen como resultado de cambios en las glucoproteínas de superficie que se denominan "cambio antigénico" (variación mayor) y "deriva antigénica" (variación menor) respectivamente. Las tasas de deriva antigénica dependen de la estabilidad genética del virus y de la presión inmunitaria. La influenza pandémica es el resultado de un "cambio antigénico" y sólo ocurre con el virus de influenza A. Este cambio incluye una modificación abrupta en los antígenos HA y posiblemente en los NA, que son totalmente diferentes de los que anteriormente circularon en los seres humanos en muchos años. Así, el cambio genético conlleva la aparición de un virus totalmente nuevo. La pandemia se produce porque grandes sectores de la población de todo el mundo carecen de inmunidad frente al nuevo virus.

Son tres las vías por las que pueden surgir virus con capacidad pandémica: **1. reordenación genética.** La naturaleza segmentada del genoma del virus de influenza A, que contiene ocho genes, facilita la reordenación genómica, llegando a 256

REGION	FALLECIDOS
WHO Regional Office for Africa (AFRO)	131
WHO Regional Office for the Americas (AMRO)	Al menos 6880
WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO)	708
WHO Regional Office for Europe (EURO)	Al menos 2554
WHO Regional Office for South-East Asia (SEARO)	1165
WHO Regional Office for the Western Pacific (WPRO)	1361
Total*	Al menos 12799

Tabla I. Registro de pacientes fallecidos en las diversas regiones de la OMS. Informe 8 enero 2010.¹⁰

combinaciones de genes en la coinfección. **2. transferencia directa del virus de animales a seres humanos.** Ocasionalmente se han detectado virus aviarios y porcinos en los seres humanos. El virus aviario H5N1 ha sido implicado en muertes humanas en Vietnam. Hasta la fecha los virus aviarios no se transmiten fácilmente de persona a persona. **3. recirculación vírica.** Por análisis sanguíneo puede determinarse qué virus circuló anteriormente y cuando dejó de hacerlo. Existen además pruebas de que los virus influenza pueden mantenerse sin variaciones en períodos prolongados en los cerdos que pueden servir como reservorio para la infección humana.

Para que exista un riesgo real de pandemia se requieren tres circunstancias: la aparición de un nuevo virus frente al cual la mayoría de la población carece de inmunidad; la infección a humanos causando enfermedad grave; y la diseminación fácil y mantenida entre humanos⁷. Una vez iniciada la pandemia el virus se puede extender a todos los continentes en menos de tres meses a pesar de las medidas de aislamiento. En este caso los índices de infección y morbilidad son superiores a los de la gripe estacional y pocos países podrán estar preparados para una respuesta eficaz.

No existe ninguna regularidad en la aparición de las pandemias. La pandemia más devastadora de la historia fue la de 1918-19 con una mortalidad total de 40 a 50 millones de personas. La "gripe asiática" ocurrida en 1957 y causada por

la cepa H2N2 fue más moderada y causó unos 1,2 millones de fallecimientos. En la pandemia de Hong Kong de 1968 causada por la cepa H3N2 se estimó en 1 millón el número de muertos. Los acontecimientos históricos demuestran que la detección de un subtipo nuevo de virus de influenza del ser humano, puede convertirse en una emergencia de salud pública como ha ocurrido con la actual pandemia de la Gripe A.

La actual pandemia de gripe A se inicia con el caso descrito en marzo de 2009 en México y con una rápida evolución. El nivel de alerta pandémica pasó a fase 4 el 27 de abril y a fase 6, la máxima, el 11 de junio al constatarse transmisiones en diversos países del mundo⁸. Con esta estrategia la OMS consigue que incluso países con poca experiencia en estos temas y con pocos recursos organicen la prevención y el control de estas enfermedades⁹. No debemos olvidar que la gripe estacional ocasionó en España un promedio anual de 1386 muertes entre 1982 y 1999, con un máximo en 1998-99 de 3185 muertes². La diferencia es que con esta pandemia actual de gripe A la mortalidad es menor, pero las muertes ocurren en personas más jóvenes, hay muchos pacientes que llegan a cuidados intensivos, y las mujeres embarazadas tienen más riesgo de complicaciones. La Tabla I recoge la mortalidad comunicada por la OMS en enero de 2010.

Según datos de la OMS a nivel mundial, adolescentes y adultos jóvenes siguen representando la mayoría de los casos de gripe pandémica, y las tasas más altas de hospitalización corresponden a los niños muy pequeños. Entre 1% y 10% de los enfermos requieren hospitalización; de estos, entre 10% y 15% deben ser internados en la unidad de cuidados intensivos y entre 2% y 9% fallecen. Sin embargo la mortalidad general de la pandemia es baja y se establece en un 0,03% de los afectados. En general, entre 7% y 10% de los enfermos hos-

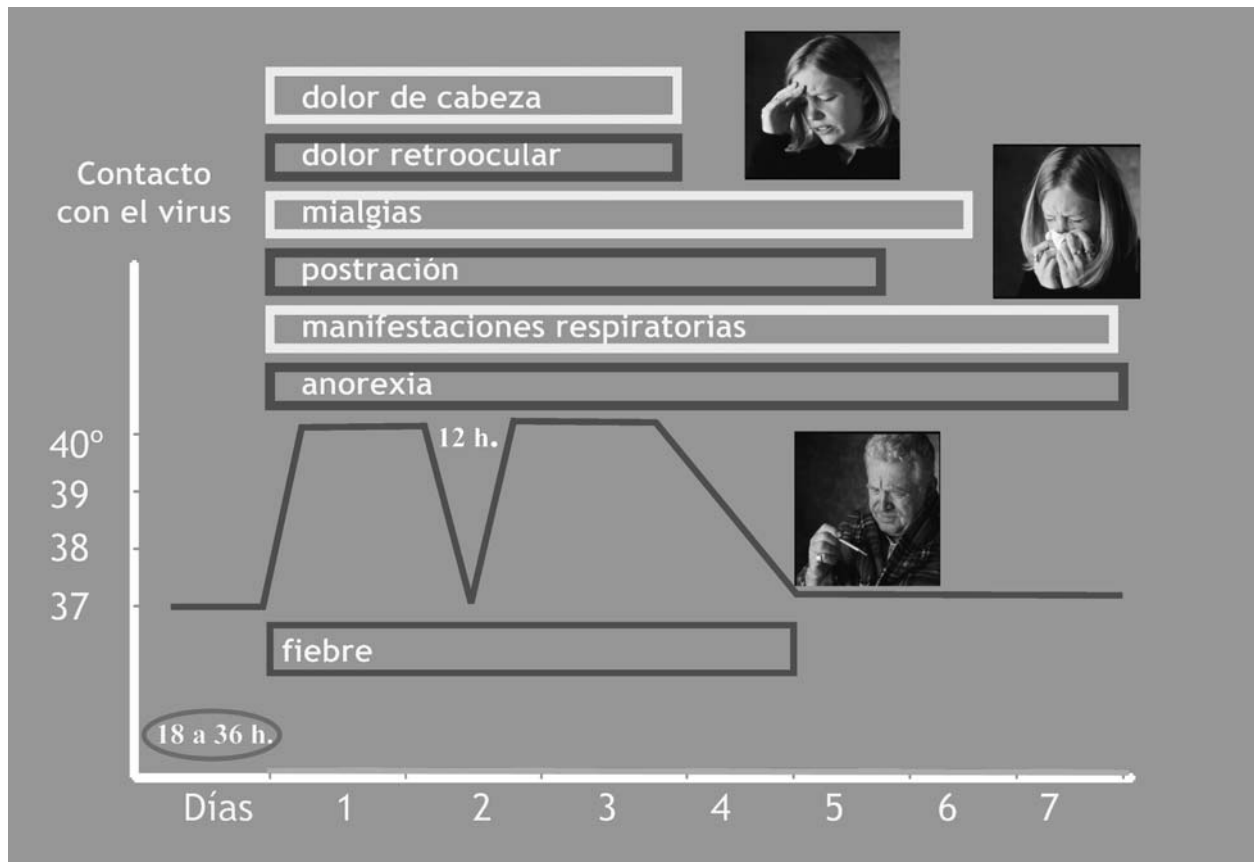


Figura 3. Cuadro clínico de la gripe con la duración de los síntomas habituales.

pitalizados son embarazadas que se encuentran en el segundo o tercer trimestre. Las embarazadas tienen diez veces más probabilidades de ser internadas en la unidad de cuidados intensivos, por comparación con la población general.

La pandemia ha despertado por otra parte un interés enorme entre los médicos e investigadores. En los primeros meses de la pandemia Pub Med ya recoge más de 600 publicaciones referentes a aspectos de la gripe A y del virus N1H1.

Presentación clínica de la gripe habitual o estacional

La gripe es una infección aguda, autolimitada, y es la más importante infección viral que afecta a las vías respiratorias. Las manifestaciones clínicas se inician tras un período de incubación de duración variable entre 18 y 36 horas que depende del tamaño del inóculo. La enfermedad comienza bruscamente, hasta el extremo de que el paciente suele recordar el momento exacto. El primer síntoma suele ser la fiebre elevada de 39

a 40 ° C acompañada de destemplanza. Esta fiebre suele durar tres días y mantenerse alta y continua. Una característica peculiar es su descenso brusco para volver a subir en 12 a 24 horas, mantenerse un día más y luego caer definitivamente. A esta evolución térmica peculiar se le llama V gripal. Posteriormente puede aparecer dolor de cabeza muy molesto, que es consecuencia directa de la fiebre y desaparece al ceder ésta. Se describe también un típico dolor retroocular, que el paciente no suele referir espontáneamente, y que se manifiesta al solicitarle que efectúe movimientos laterales de la mirada. Éste es un signo que ayuda en el diagnóstico diferencial.¹¹

Simultáneamente y como síntoma persistente en la gripe aparecen mialgias en extremidades, más en pantorrillas y en región lumbar. Ocasionalmente artralgiás que el paciente puede describir así por la dificultad en localizar con precisión el dolor. Además las mialgias abdominales pueden confundir y sugerir la existencia de un proceso abdominal. En esta situación el paciente se encuentra postrado y debe encamarse procurando estar inmóvil por el dolor y suele presentar congestión de cara y piel seca y caliente.

Las manifestaciones respiratorias que son constantes pueden no ser llamativas en las primeras horas y quedar ensombrecidas por la afectación general. (Figura 3). Se ha descrito una tos seca desde el principio, que el paciente a veces no advierte, y posteriormente tos persistente y molesta que se acompaña de escaso esputo mucoso. Esta tos se prolonga en la convalecencia, y más en pacientes con hiperrespuesta bronquial o con patología pulmonar obstructiva. Simultáneamente aparece catarro nasal con tumefacción de la mucosa, estornudos y destilación abundante. Este catarro se acompaña de enrojecimiento conjuntival y lagrimeo. En algunas ocasiones aparece odinofagia y sequedad faríngea y algunos pacientes presentan dolor retroesternal al respirar, dolor que refleja la necrosis que se establece en el epitelio traqueal por el efecto del virus¹². Toda esta sintomatología respiratoria puede acompañarse paradójicamente de una auscultación pulmonar prácticamente normal. En algunos pacientes se

pueden detectar roncus y sibilantes y más rara vez algunos estertores crepitantes.

Las manifestaciones generales, algunas ya comentadas se completan con anorexia, ocasionales náuseas y habitual estreñimiento. Estos síntomas se prolongan hasta 7 ó más días y forman un cuadro clínico muy típico en el ambiente epidemiológico y van a permitir el diagnóstico inicial de la gripe.

Observaciones clínicas al inicio de la pandemia (H1N1).

Entre los meses de Mayo y Noviembre de 2009 ingresaron en nuestro Servicio de Neumología un total de 55 pacientes con sospecha de padecer gripe A nueva variante H1N1. Todos

Diagnóstico			No confirmado	Confirmado	Total
Número de casos	n ^a		35	20	55
	%		63,60%	36,40%	100%
Edad media			43,26	32,9	39,49
Sexo	Hombres	n ^o	15	7	22
		%	27,30%	12,70%	40,00%
	Mujeres	n ^o	20	13	33
		%	36,30%	23,70%	60,00%
Síntomas	Generales	%	89%	100%	
	Respiratorios	%	74%	70%	
	Digestivos	%	31%	50%	
Estancia media			%	5,88	4,25
T ^a . Media			n ^o	38,72 ^o	38,8 ^o
Neumonía			%	65,70%	75%
Factores de riesgo			%	77,14%	75,00%
Antígeno			%	15%	0%

Tabla II. Características generales de los pacientes.

Nº casos negativos	35	H	M
		15	20
		43%	57%

Edad media	43,26	H	M
		45,27	41,75

Sexo		H	M
		15	20

Fiebre media	38,72	H	M
		38,81	38,66

Duración ingreso	5,88	H	M
		5,13	6,45

Síntomas generales	89%
Síntomas respiratorios	74%
Síntomas digestivos	31%

Nº casos positivos	20	H	M
		7	13
		35%	65%

Edad media	32,90	H	M
		38,00	30,15

Sexo		H	M
		7	13

Fiebre media	38,8	H	M
		38,87	38,69

Duración ingreso	4,25	H	M
		3,86	4,46

Síntomas generales	100%
Síntomas respiratorios	70%
Síntomas digestivos	50%

Tabla III. Características clínicas de los pacientes tratados (Mayo a noviembre 2009)

cumplían criterios de definición de caso probable con factores de riesgo que justificaban su ingreso. De ellos, 33 eran mujeres y 22 hombres, con edad media de 39,49 años. El diagnóstico se confirmó en 20 casos (36,4%), en casi todos ellos por PCR a partir de muestras de exudado faríngeo. El test rápido de detección de antígeno de virus Influenza resultó positivo en sólo 3 casos, que resultaron finalmente en confirmación por PCR. En los que se descartó cuadro grupal a posteriori, ningún test para antígeno había resultado positivo.

Todos los pacientes presentaron fiebre alta, sin diferencia entre casos confirmados y negativos (38,8 vs. 38,7°). Los casos de gripe presentaron menor edad media (32,9 frente a 43,26 años), siendo más frecuentemente del sexo femenino (65% mujeres). Los síntomas referidos al ingreso fueron: sintomatología general (fiebre, astenia, mialgias, malestar general intenso, cefalea), síntomas respiratorios (odinofagia, tos, expectoración) y síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dia-

rrrea). (Tabla II). El 100% de los pacientes con gripe presentó sintomatología general (89% en los negativos), siendo muy parecida en frecuencia la sintomatología respiratoria (70% en los confirmados frente a 74% en los negativos). Se observó diferencia en la clínica digestiva, más frecuente en los casos finalmente confirmados (50% frente a 31%). (Tabla III).

Del total de pacientes ingresados, en una cuarta parte no se observaron factores de riesgo, cifra muy parecida en ambos grupos. Entre dichos factores se incluyen tabaquismo, asma, sobrepeso-obesidad, embarazo. El número de pacientes con EPOC fue mínimo (probablemente en relación con la edad media baja). La radiografía de tórax presentaba datos de afectación neumónica en el 75% de los casos de gripe y en el 78% de los pacientes en que no se confirmó el diagnóstico. En ocasiones las imágenes radiológicas fueron extensas y llamativas (Figuras 4 y 5). Entre los pacientes con gripe sin neumonía, hubo 3 casos (9%) de agudización asmática. En el resto se trató de un síndrome gripal con escasa repercusión respiratoria.



Figura 4. Radiografía de tórax P.A. de un paciente con gripe A confirmada. Patrón difuso intersticial bilateral.

Una vez descartado cuadro gripal, se confirmó neumonía en 23 pacientes (65,7%) y agudización asmática en 4 (11,4%). En uno se confirmó infección viral por Rinovirus.

En todos los pacientes se instauró tratamiento con oseltamivir, asociando antibioterapia de amplio espectro en aquéllos que presentaban neumonía, hasta tener la confirmación del origen bacteriano o vírico. En 2 casos se apreció aparición de exantema de probable origen medicamentoso, con buena respuesta a tratamiento sintomático, por lo que no fue necesario suspender el antiviral. La evolución fue favorable en todos los casos, sin precisar ninguno de los pacientes vistos durante estos primeros meses ingreso en UCI. La estancia media fue más corta en los casos de gripe confirmada (4,25 días frente a 5,88 días de los no confirmados).

En general, podemos decir que el cuadro clínico observado en los pacientes adultos con sospecha de gripe en los primeros meses de la pandemia (antes de la llegada del pico de incidencia) responden a lo referido por otros autores, siendo destacable en nuestro caso el mayor porcentaje de mujeres afectadas, la edad media baja, así como el predominio de sintomatología general y clínica digestiva. En algunos pacientes hemos observado epistaxis, lo que nos hace plantear la posible relación con afectación directa de la mucosa nasal por el virus.

Al igual que otros autores, no encontramos datos clínicos que permitan diferenciar claramente cuadros gripales de los que



Figura 5. TACAR del mismo paciente. Patrón en vidrio deslustrado bilateral y difuso, con engrosamiento de septos interlobulillares. Derrame pleural capsulado.

finalmente no lo son. Incluso ante enfermos ingresados simultáneamente con clínica y radiología similares, los resultados de la PCR son distintos, lo que plantea la posibilidad de falsos negativos de las técnicas diagnósticas.

Métodos de diagnóstico

Como se ha comentado el diagnóstico de la gripe es clínico. Su identificación es fácil en un ambiente epidémico, pero debido a que las manifestaciones clínicas pueden estar originadas por virus diferentes, el diagnóstico específico se realiza mediante técnicas virológicas. Desde el inicio de la pandemia tanto los Ministerios de Sanidad de cada país como los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) han editado las guías para el diagnóstico^{13,14}. Los puntos clave recogidos son: a quién realizar test, en qué muestras y qué test diagnósticos utilizar. Analizamos de forma breve cada uno de ellos.

A quién: La mayoría de los pacientes con cuadros clínicos no complicados en zonas de circulación del virus no necesitan confirmación. Sí debe considerarse su realización en pacientes hospitalizados (incluido parturientas) con sospecha de gripe. También en aquellos en los que el diagnóstico puede modificar la actuación en cuanto a tratamiento, control de la infección o manejo de los contactos. Por último, está indicada la confirmación en autopsias de pacientes fallecidos por cuadros agudos sospechosos de esta etiología.

Muestras: Para establecer el diagnóstico de gripe deben obtenerse muestras del tracto respiratorio superior o inferior. Las más adecuadas incluyen frotis y lavado nasofaríngeo, con un rendimiento algo menor para el frotis faríngeo. El tipo de hisopo, medios de transporte y forma de procesamiento quedan bien recogidos en la normativa del Ministerio de Sanidad.

Test diagnósticos:

Test para la detección rápida de Antígenos. Técnica con duración de 15 a 20 minutos. Detecta Hemaglutinina y Neuraminidasa, generalmente por inmunocromatografía y enzimoimmunoanálisis. En general pueden distinguir entre Influenza A y B pero no entre los diferentes subtipos de Influenza A. La sensibilidad está entre 10 y 70% cuando se compara con PCR. La confirmación debe realizarse siempre por este último método.

Los test de amplificación de ácidos nucleicos, como la **Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real**, son el método más sensible y específico para el diagnóstico de infección por virus Influenza A H1N1. La duración de la técnica es de 3-4 horas. Su sensibilidad no está bien establecida (entre 80 y 100%) según las series y el tipo de muestra. Tampoco se conoce con precisión el tiempo en que se mantiene dicha positividad (de 1 a 17 días, con una media de 6 días).

Cultivos virales: Detectan partículas víricas viables. Crecen en 24-48 horas. La sensibilidad varía con la gravedad del cuadro (70-100%). La especificidad es cercana al 100%.

Determinación de Anticuerpos por Inmunofluorescencia directa o indirecta. Detectan la respuesta inmunitaria humoral específica, en concreto anticuerpos frente a la hemaglutinina del virus en el suero del paciente. Pueden distinguir entre Influenza A o B, pero no entre los diferentes subtipos de Influenza A. Cuando se compara su determinación con la PCR, los resultados son peores para la determinación de anticuerpos. Algunos estudios demuestran claramente menor sensibilidad en los casos de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior. Producen un diagnóstico retrospectivo al tener que comparar muestras separadas entre sí 14 días. Tienen utilidad en estudios epidemiológicos.

Complicaciones respiratorias

Hemos señalado que las manifestaciones respiratorias de la gripe son constantes. Además existen complicaciones en las dos áreas del aparato respiratorio:

Tracto respiratorio superior. La sinusitis y la otitis media son a menudo secuelas molestas de la gripe. El mecanismo que actúa es la vasodilatación y edema de la mucosa que dificulta el drenaje y retiene líquidos. La presencia de patógenos como neumococo, estafilococo, *H. Influenzae* y *M. Catarrhalis* es responsable de estas entidades.

Tracto respiratorio inferior. Las entidades más frecuentes son: Agudización de Asma y EPOC; Crup y bronquiolitis en

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO :

- Paracetamol	300 – 1000 mg / 4-6 h. (4 gr / día)
(niños)	10 mg / Kg / 4-6 h. (2,4 gr / día)
- AINES . AAS.	300 - 1000 mg / 4-6 h.
(niños)	desaconsejado < 18 años (S.Reye)
- Ibuprofeno	200 – 400 mg / 6 h.
(niños)	5 mg / Kg / 6h.

Antibióticos: no se asocian a mejoría del paciente

No demostrada utilidad de: antitusígenos, mucolíticos, antigripales, anticongestivos nasales.

Tabla IV. Tratamiento farmacológico de la gripe.

los niños; Neumonía viral primaria; y Neumonía bacteriana secundaria.

La Neumonía viral primaria tiene una alta tasa de mortalidad. Comienza a las 24 horas de instaurarse la fiebre y rápidamente se acompaña de taquipnea, estertores, cianosis progresiva y fallo respiratorio. La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales intersticiales o signos de condensación neumónica. Su curso puede ser muy grave. La fiebre no remite. La disnea se incrementa por extensión de los infiltrados pulmonares y la muerte puede acontecer a pesar de todas las medidas terapéuticas al cabo de 5 - 10 días. Esta neumonía tan grave ocurre en pacientes con comorbilidad como EPOC, cardiopatía, enfermedad grave de base o embarazo.

La Neumonía bacteriana secundaria se debe fundamentalmente a infección por neumococo, estafilococo y H. Influenzae. El inicio suele ser tardío, al cabo de una semana del comienzo de los síntomas gripales y se caracteriza por la aparición de nuevo de fiebre y tos productiva en el período de convalecencia. Se debe practicar radiografía de tórax que demostrará consolidación habitualmente lobar y normalmente existirá una buena respuesta al tratamiento antibiótico. Los gérmenes responsables pueden aislarse por hemocultivo y el pronóstico es bueno. Las complicaciones más frecuentes de la gripe observadas en una epidemia en Wales¹⁵ fueron: bronquitis con una tasa de 100,1 por mil casos y neumonía con 29,2; otitis media con 23,4; depresión con 5,8; y bronquiolitis con 2,9 por mil casos.

Tratamiento

Aunque la mejor alternativa para el control de la gripe es su prevención mediante la vacunación anual, una vez que el paciente ha contraído la enfermedad es necesario instaurar un tratamiento, que se ha centrado tradicionalmente en el alivio de los síntomas y el malestar general, pero además es necesario tratar las complicaciones que puedan aparecer. Existen además fármacos de acción antiviral aprobados para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de la gripe.¹⁶

El **Tratamiento sintomático** de la gripe intenta paliar la fiebre y reducir los síntomas que acompañan a la infección e incluye medidas generales y tratamiento farmacológico. Una actitud de los pacientes con gripe durante una epidemia es la

automedicación. Sólo un 60 % de los afectados consultan con su médico mientras que el 40 % se automedican. Las medicaciones más usadas como automedicación incluyen analgésicos / antipiréticos, antigripales y antibióticos y en menor proporción expectorantes, antitusígenos y descongestionantes nasales.

Entre las medidas generales se aconseja reposo en cama e ingesta abundante de líquidos. El tratamiento farmacológico (Tabla IV) incluye paracetamol a dosis de 300 a 1000 mg cada 4 a 6 horas en adultos, con una dosis máxima de 4 gr / día. En los niños las dosis serán de 10mg / Kg / 4-6 horas con una dosis máxima de 2,4 gr / día. También pueden usarse antiinflamatorios no esteroideos (AINES), entre los que pueden manejarse Acido acetilsalicílico a dosis de 300 a 1000 mg cada 4 a 6 horas en adultos, pero se desaconseja su uso en menores de 18 años por el riesgo de padecer el Síndrome de Reye. Puede también usarse Ibuprofeno a dosis de 200 a 400 mg cada 6 horas en los adultos o en dosis para niños de 5 mg / Kg / 6 horas.

No se ha demostrado mejoría en la evolución del cuadro clínico cuando se asocia un antibiótico en esta situación. Igualmente, no se ha demostrado la utilidad de usar antitusígenos, mucolíticos, antigripales o anticongestivos nasales.

El síndrome de Reye, es una enfermedad de etiología desconocida, con alteraciones de encefalopatía e infiltración grasa de hígado, descrita en niños y adolescentes y ligada a infecciones por gripe y varicela en las que se han utilizado salicilatos. Su incidencia actual es escasa una vez conocida su aparición y la recomendación es de no administrar salicilatos en el tratamiento de gripe o varicela de niños y adolescentes.

El **Tratamiento específico** incluye fármacos antivirales con mecanismos de acción diferentes.

Amantadina: su mecanismo de acción es inhibir la proteína M₂ viral que facilita la entrada del virus en la célula huésped, inhibiendo la descapsidación del virus una vez que ha penetrado en la célula huésped. Es útil en epidemias de virus A. Debe administrarse tempranamente y consigue disminuir los síntomas gripales. Se debe administrar durante 5 días por vía oral, sin embargo tiene notables efectos secundarios que afectan a un 20 a 40 % de los pacientes y consisten en alteraciones gastrointestinales, alteraciones del SNC con delirio y alucinaciones y una marcada actividad anticolinérgica por lo que no debe asociarse a los antihistamínicos ni a otros anti-

colinérgicos. A esto se añade el inconveniente de provocar una rápida selección de cepas con resistencia cruzada en 2 -3 días de tratamiento en una tercera parte de los pacientes. No se recomienda su uso en embarazadas ni en lactantes.

Rimantadina: Es un fármaco próximo a amantadina con las mismas acciones e indicaciones y no se encuentra comercializado en nuestro país. Los efectos secundarios son menos frecuentes y principalmente gastrointestinales y neurológicos.

Ribavirina: Tiene una acción antivírica de amplio espectro y actúa interfiriendo la replicación viral. Se ha usado por vía oral y en aerosol. Es útil frente a los virus A y B. Los estudios realizados muestran que los beneficios clínicos que consigue a altas dosis son modestos y su utilidad clínica no está completamente establecida.

Inhibidores de la neuraminidasa: son antivirales activos frente a virus A y B y se demuestran útiles si se administran en las primeras 24 horas de la infección. La neuraminidasa es una glucoproteína de la envoltura del virus que tiene dos funciones importantes : participa en la liberación de nuevas partículas víricas y facilita la difusión de los viriones a través de la mucosa.¹⁷ Los fármacos más significados son zanamivir y oseltamivir.

Zanamivir: Es un antiviral muy potente. Es 100 veces más activo que amantadina y 1000 veces más que ribavirina. Ejerce su acción a nivel extracelular. Se administra de forma inhalada depositándose en las vías respiratorias. Las ventajas del tratamiento con zanamivir son: 1) activo frente a virus A y B ; 2) eficaz en el tratamiento y en la profilaxis ; 3) baja penetración sistémica (10-20%) con buen perfil de seguridad ; 4) excelente tolerancia ; 5) no interfiere en los efectos protectores de la vacuna ; 6) no induce aparición de resistencias virales. Zanamivir se administra mediante inhalación oral. El uso de la vía inhalada permite alcanzar concentraciones elevadas del fármaco localmente en el lugar deseado (14% en pulmones, 78% en bucofaringe) y bajos niveles en la circulación sistémica (10%) por lo que se reduce la posibilidad de efectos adversos e interacciones con otros fármacos. Así las concentraciones obtenidas en pulmón son superiores a 10 microm / L y en lavados nasales de 52,4 microgr / L., obteniéndose después de 12 horas de la administración concentraciones entre 37 y 700 veces la mediana del IC₅₀ de la neuraminidasa.¹⁸

Oseltamivir: Tiene una eficacia similar a zanamivir y se administra por vía oral, con mayor difusión sistémica, lo que puede condicionar la aparición de efectos secundarios, sobre todo gastrointestinales y puede tener una mayor susceptibilidad a crear resistencias.

En ensayos clínicos con zanamivir se ha observado en pacientes con intención de tratar que produce alivio de síntomas clínicamente relevantes a los 5 días en un 50% de los pacientes frente a los 6,5 días en el grupo placebo, con significación estadística ($p=0,01$) y con vuelta a las actividades habituales en el grupo tratado a los 7 días frente a los 9 días del grupo placebo ($p<0,001$). Los mismos resultados se obtuvieron en pacientes con gripe confirmada en los que además de la mejoría sintomática y la más rápida incorporación a su vida habitual, se redujeron las complicaciones y la necesidad de usar antibióticos.

La aparición de virus gripales farmacorresistentes en pacientes gravemente inmunodeprimidos tratados con antivirales es un fenómeno previsible y sobradamente documentado en el caso de la gripe estacional. La replicación del virus puede persistir en esos pacientes durante periodos prolongados pese al tratamiento antiviral, creando un entorno que favorece la selección de virus farmacorresistentes. Y así ha ocurrido también con el virus pandémico (H1N1) 2009.

El brote de Gales, detectado a finales de octubre de 2009, afectó a ocho pacientes. Y el brote de los Estados Unidos, afectó a cuatro pacientes gravemente inmunodeprimidos. Todos los virus resistentes presentaban la misma mutación H275Y, que indica resistencia al oseltamivir pero sensibilidad al segundo antiviral, el zanamivir.¹⁹

Los pacientes gravemente inmunodeprimidos deben ser considerados como un grupo especialmente vulnerable. Estos pacientes son muy propensos a contraer infecciones y tienden a responder mal al tratamiento y desarrollar resistencia. En esos pacientes, las dosis y duración habituales del tratamiento con oseltamivir difícilmente son suficientes. Si bien el criterio clínico es importante, a veces es preciso aumentar las dosis y mantenerlas sin interrupción durante todo el periodo de enfermedad aguda. El zanamivir debe considerarse el tratamiento de elección para los pacientes que desarrollan un cuadro gripal prolongado pese a recibir oseltamivir.

Indicaciones de vacunación antigripal

Las vacunas son el sistema más eficaz y económico de prevenir un gran número de enfermedades. Las vacunas tienen una de las mejores relaciones de coste-eficacia en términos de salud, años de vida ganados y otros indicadores comparados con una mayoría de intervenciones sanitarias. Tienen, además, un interés individual y comunitario. Los beneficios de los que se vacunan se extienden también a los que no se vacunan (inmunidad de grupo). Si perdemos esta perspectiva nos podemos encontrar en una situación en la que regresen las enfermedades hasta ahora completamente controladas en nuestro país y en gran parte del mundo.

La mejor forma de prevenir la gripe, además de la educación sanitaria, es la adecuada utilización de la vacuna frente a ella. La naturaleza cambiante del virus hace que sea necesario vacunar anualmente a las personas de riesgo. En materia de prevención, sólo la vacunación ha demostrado ser eficaz para reducir la morbilidad de la gripe. Pretende impedir la circulación del virus dentro de la comunidad y prevenir las complicaciones y sobremortalidad especialmente en los pacientes de riesgo elevado.

Las indicaciones se concretan en tres grupos:

1. Personas que presentan un mayor riesgo de sufrir infección gripal complicada, entre las que se encuentran personas de edad avanzada, residentes en instituciones geriátricas, personas con enfermedades crónicas, y adultos y niños que presentan alteraciones crónicas relacionadas con el sistema cardiocirculatorio o pulmonar, niños y adultos con enfermedades renales o diabetes, inmunodeprimidos, y embarazadas que puedan estar en el segundo o tercer trimestre de embarazo en la época habitual de epidemia.

2. Personas que pueden transmitir el virus a individuos de alto riesgo, como personal sanitario de cualquier servicio asistencial, personas que asisten a domicilio a sujetos considerados de riesgo elevado y aquellos que conviven con personas pertenecientes a los grupos de alto riesgo.

3. Otros grupos que incluyen a mayores de 50 años, pacientes infectados con el VIH, viajeros a zonas en época de epidemia, personas del grupo de profesionales indispensables para la sociedad como bomberos, cuerpos de seguridad, protección civil,

etc, y cualquier persona que quiera limitar el impacto de la infección gripal, aunque no pertenezca a ningún grupo especial.

La vacunación estacional de la gripe debe realizarse con suficiente antelación a la época esperada de gripe. La dosis dependerá de la edad del sujeto. Solamente una dosis en caso de adultos vacunados o no en años anteriores. En el caso de niños no vacunados previamente, menores de 9 años, se aconsejan dos dosis separadas por un mes de intervalo para conseguir valores de protección adecuados.²⁰ Las vacunaciones contra la gripe son seguras y bien toleradas. Las reacciones adversas más frecuentes son generalmente locales y se caracterizan por eritema en el punto de administración que persiste durante dos días y con menor frecuencia fiebre, fatiga, o discretos dolores musculares. No existe contraindicación para la administración simultánea con vacuna antineumocócica en adultos ni con el resto de vacunas del calendario vacunal infantil. No existe ninguna posibilidad de que la vacuna provoque la aparición de una infección por virus gripal.

Las vacunas actuales frente a la gripe A (H1N1) derivan de los sistemas previstos para el desarrollo y aprobación de vacunas adoptadas por las autoridades de la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) ante la situación potencial de pandemia, basándose en la posibilidad de la aparición súbita de un virus nuevo para el que no hay vacuna preparada específicamente con anterioridad.

El sistema está basado en analizar un modelo general de vacuna (denominado "mock-up") en el que lo único que se cambia es el antígeno viral, que es específico de cada virus. Se desarrolló y probó para la gripe aviar empleando antígeno del virus A (H5N1). La respuesta inmunitaria de la nueva vacuna frente al virus pandémico A (H1N1) hasta ahora parece buena con dos dosis, pero hay datos también con una sola dosis. Quizá podrían ser necesarias dos dosis en aquella población en la que la respuesta inmunitaria es más débil (niños, inmunodeprimidos, enfermos crónicos). Se deben esperar los resultados finales para decidir en qué grupos de riesgo serán necesarias una o dos dosis.

Tiomersal y vacunas.

El tiomersal es un compuesto que contiene mercurio y se utiliza para impedir la proliferación de bacterias y hongos du-

rante el almacenamiento y, sobre todo, durante el uso de viales multidosis abiertos de ciertas vacunas. También se ha utilizado desde 1930 en la fabricación de algunas vacunas y productos médicos. Muchas vacunas no contienen tiomersal (monodosis) otras pueden contener cantidades ínfimas (<0,5 mcgr por dosis) si se ha utilizado el conservante en el proceso de fabricación. Un tercer grupo de vacunas contiene tiomersal en concentraciones variables (de 10 a 50 mcgr por dosis) añadido como conservante. En este grupo numeroso de vacunas se encuentra la de la gripe.

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de la Vacunas concluyó tras examinar la información epidemiológica y el perfil farmacocinético actuales del tiomersal, que no hay evidencia de toxicidad por mercurio en lactantes, niños, y adultos expuestos al tiomersal de las vacunas y por tanto recomienda no modificar las prácticas actuales de vacunación por motivos de seguridad.²¹ Por otra parte el tiomersal no es lo mismo que el metil-mercurio. El principal problema de éste es su capacidad para acumularse en el organismo y permanecer en él durante largo tiempo. Sin embargo tiomersal contiene etil-mercurio un compuesto diferente de mercurio que no se acumula, sino que el organismo lo metaboliza y lo elimina mucho más rápido que el metil-mercurio. En este momento son pocas las alternativas a las vacunas que contienen tiomersal cuya eficacia e inocuidad haya sido comprobada experimentalmente.

Vacunas recomendadas

Son varias las vacunas que se han preparado para inmunizar contra la gripe A. Tras una verdadera carrera de fabricación, la EMEA, Agencia Europea de Medicamentos ha autorizado varias de las presentaciones, bien en monodosis, o bien en preparados multidosis con tiomersal como conservante. Las principales vacunas son:

Focetria, (Novartis) compuesta de antígenos de superficie del virus de la gripe (hemaglutinina y neuroaminida) de la cepa A/California/7/2009 (H1N1) con 7,5 microgramos por dosis de 0,5 ml. Contiene un adyuvante, el MF59C.1 compuesto de escualeno, polisorbato 80, y trioleato de sorbitan. Como excipiente contiene tiomersal. Se presenta en envase multidosis como suspensión inyectable de aspecto blanco lechoso. La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección intramus-

cular preferentemente en el músculo deltoides o en el muslo anterolateral.

Su administración ha presentado reacciones locales frecuentes que desaparecieron en 1 – 2 días sin tratamiento y algunas reacciones sistémicas que se presentaron en los tres días siguientes a la administración y que fueron transitorias y de gravedad entre baja y moderada.

Pandemrix, (GSK) compuesta de virus fraccionados, inactivados, que contienen antígeno (hemaglutinina) equivalente a la cepa A/California/7/2009 (H1N1) con 3,75 microgramos por dosis. Contiene un adyuvante AS03 compuesto de escualeno, DL alfa tocoferol, y polisorbato. Una vez mezcladas la suspensión y la emulsión se obtiene una vacuna multidosis en un vial. El excipiente es de 5 microgramos de tiomersal. Debe administrarse por vía intramuscular preferentemente en el deltoides o en la cara anterolateral del muslo. Una vez mezclada la vacuna debe usarse en las 24 horas siguientes.

Su administración ha presentado reacciones locales frecuentes y reacciones sistémicas poco frecuentes que fueron transitorias y de poca gravedad. En la fabricación de estas vacunas se utilizan adyuvantes por dos motivos:

1. Aumentar la respuesta inmunitaria, favoreciendo de esta manera a todas aquellas personas que están más desprotegidas frente a cualquier agente infeccioso (niños, inmunodeprimidos, enfermos crónicos)
2. Poder fabricar un mayor número de dosis de vacunas (el adyuvante hace que sea necesaria menos cantidad de antígeno viral), haciendo posible que un mayor número de personas puedan tener acceso a los beneficios de la vacuna.

El escualeno, adyuvante empleado en esta vacuna, es una sustancia natural que forma parte de la membrana celular de muchas especies, entre ellas el hombre. Se ha utilizado en más de 50 millones de dosis de vacunas ya empleadas desde hace más de 10 años en la UE sin problemas.

Panenza, (Sanofi Pasteur) compuesta de virus fraccionado, inactivado, que contiene antígeno equivalente a A/California/7/2009 (H1N1) cepa análoga (NYMC X-179A) en cantidad de 15 microgramos por dosis de 0,5 mL presentada en suspensión inyectable en jeringa precargada para inyección intramuscular. Esta vacuna no contiene adyuvante ni tiomersal. Sus componentes son : cloruros de sodio y potasio, fosfa-

to disódico, fosfato monopotásico y agua. Ha sido recomendada en nuestro país para la vacunación de embarazadas. Su administración puede producir efectos locales poco importantes o alteraciones generales transitorias que desaparecen en 1 a 3 días.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Guías de la OMS para el uso de vacunas y antiviricos en las pandemias de influenza. WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8
2. De Mateo, S. La importancia de la vigilancia en el control de la prevención de la gripe. *Vacunas* 2002;3(Supl 1):9-13.
3. Cisterna, R. Gripe y virus gripal. En: *Gripe y virus gripal: puesta al día en diagnóstico y tratamiento*. Madrid. Elba.2001.p:9-13.
4. Kimura N, Nishida M, Nagata K, et al. Transcription of a recombinant influenza virus ARN in cells that can express the influenza virus polymerase and nucleoprotein genes. *J Gen Virol* 1992;73:1321-8.
5. Cisterna R, Basaras M. Patogenia del virus gripal en el tracto respiratorio. *Vacunas* 2002;3(Supl 1):5-8.
6. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, et al. Virus induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
7. Torres, A. Algunas reflexiones sobre la gripe que no quieren llamar porcina : la visión desde Europa. *Arch Bronconeumol* 2009;45(07):313-4.
8. Pérez-Padilla R., Torre-Bouscoulet L. La medicina respiratoria y la nueva gripe A/H1N1 : la visión desde Méjico. *Arch Bronconeumol* 2009;45(07):313-4.
9. Caylá JA. Epidemias mediáticas : una reflexión para la salud pública *Gac Sanit.* 2009;23(5):362-4.
10. WHO Pandemic (H1N1)2009-update 82.
11. Rodríguez Corcos A. Clínica de la gripe. En : *Gripe y virus gripal: puesta al día en diagnóstico y tratamiento*. Madrid. Elba. 2001. p:99-109.
12. Cox NJ, Fukuda K. Influenza. *Infect Dis Clin North Am.* 1998;12:27-37.
13. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiología>
14. Jiménez de Anta MT, Meabe E, Cisterna R. Diagnóstico de laboratorio de la gripe. En: *Gripe y virus gripal: puesta al día en diagnóstico y tratamiento*. Madrid. Elba 2001. p:129-45.
15. Connolly AM, Salman RL, Lervy B, et al. What are the complications of influenza and can they be prevented? Experience from the 1989 epidemic of H3N2 influenza A in general practice *BMJ* 1993;306:1452-4.
16. Wenzel R. Expanding the treatment options for influenza. *JAMA* 2000;283:1057-8.
17. Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, et al. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza. *JAMA* 1996;275:295-9.
18. Shigeta S. Recent progress in antiinfluenza chemotherapy. *Drugs* 1999;2:153-64.
19. OMS Gripe pandémica por (H1N1) 2009 - nota informativa n.º 18
20. Cisterna R, Ortiz de Lejarazu R, Cañada JL, et al. Recomendaciones de vacunación del Grupo de Estudio de la Gripe. *Vacunas* 2002;3(Supl 1):76-9.
21. OMS : www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/questions/es-print.html.

Tratamiento personalizado del tabaquismo

LOURDES LÁZARO ASEGURADO

Servicio de Neumología. Complejo Asistencial de Burgos
Avda. Cid 96. 09005 Burgos

e-mail: lourlazar@gmail.com

RESUMEN

El tabaquismo es la primera causa evitable de enfermedad y muerte en nuestro medio. La mayoría de los fumadores quieren dejar de fumar. Existen tratamientos eficaces para deshabituación tabáquica. Un diagnóstico preciso de tabaquismo es necesario para elegir el tratamiento más adecuado en cada caso.

PALABRAS CLAVE: PALABRAS CLAVE: tabaquismo, deshabituación tabáquica, poblaciones específicas.

Introducción

El tabaquismo es una enfermedad adictiva crónica que afecta al 26% de los españoles mayores de 16 años¹. Representa un verdadero problema de salud pública ya que a causa del consumo de tabaco fallecen prematuramente en nuestro país más de 50.000 personas cada año, suponiendo un descenso en la esperanza de vida de una media de 10 años.

El 70% de los fumadores desea dejar de fumar y muchos lo intentan cada año. De los que no reciben tratamiento

médico, permanecen abstinentes a los doce meses 3 a 5%, cifra que puede llegar hasta el 30-40% con tratamiento especializado.

En los últimos años se han incorporado nuevos fármacos y pautas terapéuticas al tratamiento de la deshabituación tabáquica. El terapeuta debe elegir la opción más adecuada para cada paciente. También en tabaquismo "no hay enfermedades sino enfermos", no todos los fumadores son iguales y es importante personalizar el tratamiento. Sin embargo no existen algoritmos que nos guíen en esta tarea, por lo que es

necesario conocer bien las características de cada fumador antes de prescribir la opción terapéutica que pueda ser más eficaz. Estudios de farmacogenética buscan una mayor individualización del tratamiento². Hasta que estas investigaciones aporten resultados tendremos que afinar en el diagnóstico clínico para decidir el tratamiento “en principio” más adecuado.

Proceso de cambio

En el proceso de deshabituación tabáquica, el fumador pasa por distintas fases según el modelo de cambio de Prochaska y Diclemente³. En cada fase la intervención ha de ser diferente según aparece en la figura I.

- En la **fase de precontemplación** en la que el paciente no se plantea dejar de fumar se debe insistir en la **información** sobre los beneficios de dejar de fumar y los riesgos de seguir fumando, siempre enfatizando en los beneficios (tabla I). El objetivo es avanzar en el proceso y pasar a la siguiente fase.

- En la **fase de contemplación** el paciente piensa que sería bueno dejar de fumar pero no se lo plantea a corto plazo. Nuestra intervención busca animar a poner una fecha de abandono.

- En la **fase de preparación**: ya ha elegido la fecha y está haciendo un plan. Debemos ayudar a concretar los cambios conductuales y prescribir tratamiento farmacológico, así como programar visitas de seguimiento.

- En la **fase de acción**: acompañar al paciente en el proceso para solucionar los problemas que puedan surgir.

- En la **fase de mantenimiento**: prevenir recaídas.

Tratamiento multicomponente

El tratamiento que combina técnicas psicológicas con fármacos, denominado tratamiento multicomponente, ha demostrado ser eficaz en deshabituación tabáquica. Es un tratamiento de alta intensidad y adaptado a cada paciente.

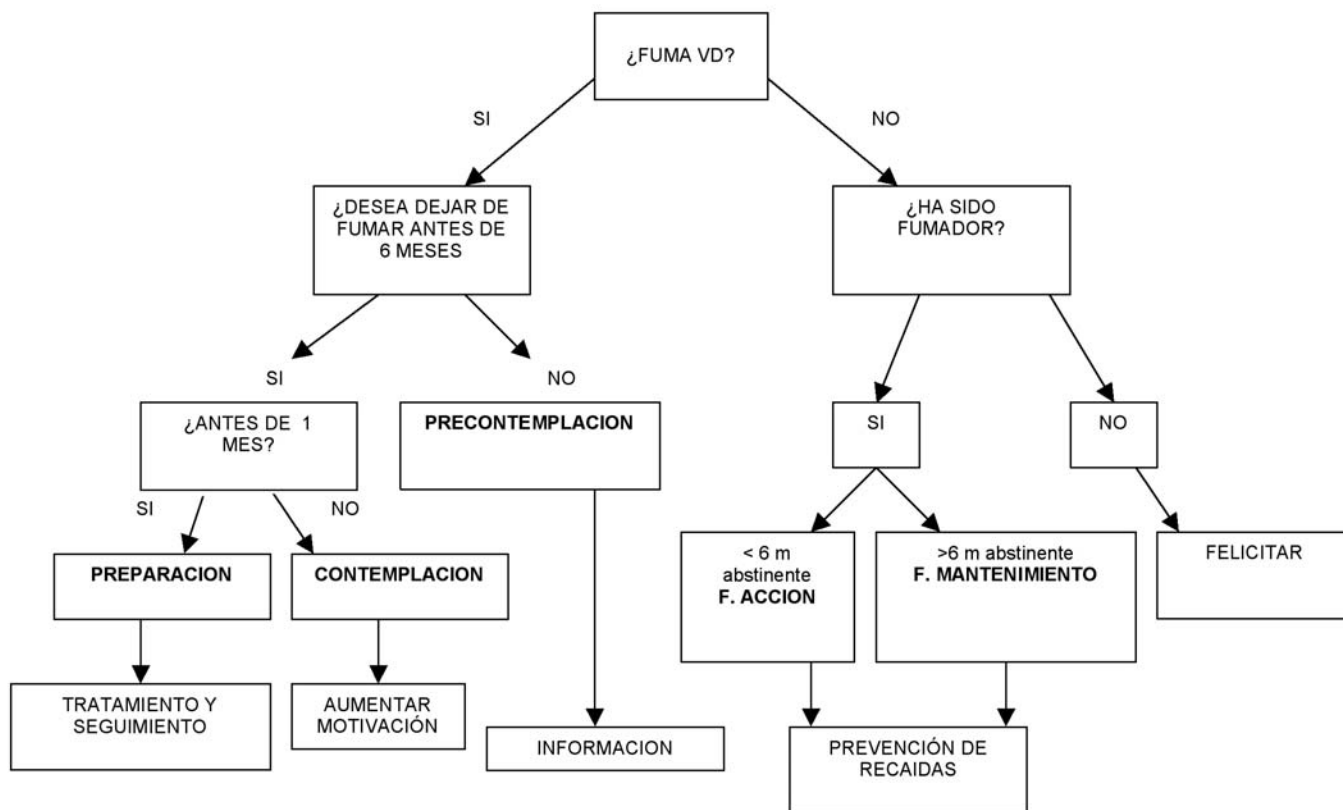


Figura 1. Fases de deshabituación e intervención en cada una de ellas.

BENEFICIOS	RIESGOS
<ul style="list-style-type: none"> - Disminuye el riesgo de enfermedad - Mejora el pronóstico de enfermedades ya contraídas - Liberación de una dependencia - Estéticos: dientes, pelo, piel, olor de la ropa... - Aumento del rendimiento físico - Mejora el gusto y el olfato - Ahorro de dinero - Respeto a los no fumadores 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades importantes: <ul style="list-style-type: none"> Cáncer Cardiovasculares Respiratorias - Mortalidad prematura - Complicaciones en el embarazo - Enfermedad en los convivientes

Tabla I. Beneficios de dejar de fumar y riesgos de seguir fumando .

Los **tratamientos psicológicos** de mayor eficacia son los que se centran en la resolución de problemas generales y el apoyo social⁴. Se pueden realizar de forma individual o en grupo no existiendo hasta la actualidad suficientes estudios que comparen ambas modalidades para encontrar diferencias significativas entre ellas⁵. También han demostrado eficacia los tratamientos no presenciales vía telefónica^{6,7} (quitlines).

El **tratamiento farmacológico** está recomendado en todos los fumadores que realizan un intento serio de abandono, salvo **excepciones**: si está contraindicado y en grupos específicos para los que no hay pruebas científicas de eficacia (embarazadas, consumidores de tabaco sin humo, adolescentes, fumadores de < 10 cigarrillos/día)⁸. Los fármacos de 1ª línea son: terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropion y vareniclina, pudiendo elegir cualquiera de ellos en función de las características de cada fumador. En algunos casos, cuando estos fármacos no han sido eficaces o están contraindicados, se puede utilizar los de 2ª línea (clonidina y nortriptilina) teniendo en cuenta la posibilidad de efectos adversos, interacciones y contraindicaciones. Las distintas presentaciones, dosis y efectos secundarios de cada fármaco se presentan en la tabla II⁹.

¿Cómo elegir el tratamiento más adecuado para cada fumador?

En primer lugar hay que realizar una **historia clínica general** para conocer si el paciente padece alguna comorbilidad o si toma fármacos de forma habitual, y una **historia tabáquica** centrada en conocer el grado de tabaquismo (paquetes-año), intentos previos de abandono, fármacos utilizados, causa de recaídas y otras adicciones. Para completar la historia se debe realizar la prueba de dependencia nicotínica (FTDN) de Fagerström (tabla III) y asegurar que el paciente está motivado para dejar de fumar para lo que puede ser útil el test de Richmond o simplemente preguntarle si está dispuesto a hacer un intento serio de abandono.

El paciente elige el día en que va a dejar de fumar (día D) y recibe **asesoramiento psicológico** basado en técnicas de resolución de problemas orientadas a reconocer y afrontar situaciones de riesgo de recaída¹⁰. En algunos pacientes esta es la base del tratamiento, junto con un adecuado seguimiento; son aquellos en los que, en principio, no está indicado el tratamiento farmacológico (embarazadas, consumidores de tabaco sin humo, adolescentes, fumadores de < 10 cigarrillos/día)⁸ y de los que hablaremos más adelante.

	Bupropion	TSN	Vareniclina	Nortriptilina. 2ª línea	Clonidina. 2ª línea
Gestación	No evidencia de eficacia Clase C	= Clase D excep. caramelos: no evaluado	= Clase C	= Clase D	= Clase C
Lactancia	No evaluado	=	=	=	=
Cardiovascular	Bien tolerado. Ocasional HTA	Precaución: IAM <15d, arritmia grave, angina inestable	No contraindicado	Arritmia, Insuficiencia cardíaca	
Efectos 2º	Insomnio Boca seca	Chicle y caramelos: Dolor mandíbula, hipo, dispepsia, cefalea Parche: Dermatitis, insomnio, sueños vívidos	Alteraciones del sueño, sueños extraños	Sedación, boca seca, visión borrosa, retención urinaria, mareo, temblor	Boca seca, somnolencia, mareo, estreñimiento, hipotensión
Dosis	150 mg/d 6 días, post 300 mg/d 7-12 sem	Chicles: 2-4mg max: 24/d. 12 sem. Caramelos: 1-2 mg 9-20/d. 12 sem Parches: Individual 16 ó 24h. 8 sem	0.5 mg x 3 días 0.5 mg/12h x4 d. 1mg/12h, 3-6m	25mg/d 75-100 mg/d 12sem a 6m	Boca seca, somnolencia, mareo, estreñimiento, hipotensión
Prescripción	Receta	OTC	Receta	Receta	Receta
Contraindicación	Convulsionnes, trast. aliment. IMAO (14 d)		I. renal (disminuir dosis)	IMAO	
Recomendación		Instruir en la técnica	Tras comidas	15-28 días antes día D	3 días antes día D
Precauciones	alcohol (moderar)		Conducción	Conducción, no suspensión brusca	Conducción, no suspensión brusca

OTC: over-the-counter (sin receta médica)

Tabla II. Fármacos para deshabituación tabáquica. Generalidades.

En cuanto al **tratamiento farmacológico**, debemos elegir entre las diferentes opciones terapéuticas en función de las peculiaridades de cada paciente. Aunque es difícil establecer unas pautas, intentaremos dar unas recomendaciones que ayuden a la elección.

- **Fumadores sin comorbilidad** ni tratamiento farmacológico habitual: se puede optar por cualquiera de las posibilidades (TSN, bupropion, vareniclina o combinaciones) debiendo tener en cuenta las preferencias del paciente. Si ha hecho intentos previos de abandono es preferible utilizar un fármaco no probado, salvo que haya sido útil y bien tolerado y el paciente así lo desee.

- **Pacientes con patología cardiovascular:** tanto TSN como bupropion han demostrado ser eficaces y seguros; no se dispone aún de datos publicados sobre el uso de vareniclina en estos pacientes, pero por sus propiedades farmacológicas parece adecuado y no está contraindicado en las principales guías.

- **Pacientes con patología respiratoria:** en pacientes con EPOC no existe contraindicación para usar los fármacos de 1ª línea siendo conveniente prolongar el tratamiento y, en el caso de TSN, utilizar dosis mayores ya que se trata, en general, de pacientes con dependencia alta.

- **Pacientes polimedicados** es más seguro utilizar TSN que no presenta riesgo de interacción.

- **Pacientes con antecedente de ansiedad-depresión** hay que asegurarse de que se encuentran en fase estable. Bupropion y nortriptilina aumentan las tasas de abstinencia a largo plazo en esta población, también puede ser útil la TSN. Se han comunicado casos de suicidio en relación tanto con bupropion como con vareniclina, no pudiendo dirimir si se deben al efecto del fármaco o a otras causas; la FDA ha ordenado a los fabricantes incluir en ficha técnica advertencias acerca del riesgo de síntomas psiquiátricos y de suicidio por lo que se debe vigilar a los pacientes que los toman para detectar algún síntoma en este sentido¹¹.

- **Pacientes hospitalizados:** es aconsejable aprovechar los días de hospitalización para aumentar la motivación del paciente, asesorar psicológicamente, iniciar tratamiento farmacológico y hacer seguimiento tras el alta (al menos te-

léfonico y durante un mes)¹². Dado que el paciente no puede fumar en el hospital es preferible utilizar TSN que tiene efecto inmediato.

- **Adolescentes:** pocos solicitan ayuda para dejar de fumar. No hay evidencia de que el tratamiento farmacológico sea eficaz a largo plazo por lo que la intervención se debe basar en reforzar la motivación haciendo hincapié en los temas que más preocupan a esa edad: olor del pelo, aliento y ropa, forma física, gasto económico, etc.^{13,14}

- **Embarazo y lactancia:** como ya se ha comentado, este es uno de los grupos en los que (en principio) no está indicado el tratamiento farmacológico, debiendo intensificar el asesoramiento psicológico, aumentando la motivación, basada no solo en la salud del bebé sino también de la madre, a fin de conseguir abstinencias prolongadas. Los escasos estudios realizados no permiten asegurar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico. En cualquier caso hay que valorar riesgo/beneficio: el tabaco es factor de riesgo demostrado de importantes complicaciones en el embarazo-parto-puerperio, dejar de fumar durante el embarazo y la lactancia aporta grandes beneficios. La utilización de TSN estaría justificada en mujeres con alto nivel de dependencia que no consiguen dejar de fumar con tratamiento psicológico ya que solo aporta nicotina no las miles de sustancias tóxicas que contiene el tabaco. Dentro de los preparados de TSN, en esta población son preferibles los de uso intermitente¹⁵.

- **Pacientes con obesidad** o preocupados por el peso: en todos los pacientes, pero especialmente en estos es importante realizar un plan de ejercicio físico y alimentación¹⁶. En cuanto a los fármacos, Bupropion y TSN (en concreto chicles de 4mg) ayudan a controlar la ganancia de peso mientras se están tomando¹⁷.

- **Pacientes que quieren dejar de fumar pero no están dispuestos a abandonar el tabaco de forma brusca:** se puede utilizar el método de reducción progresiva **RHD** (reducción hasta dejarlo) con TSN¹⁸. Se trata de disminuir paulatinamente y de forma controlada el número de cigarrillos diarios (ncd) hasta la abstinencia completa. En una primera fase se fija la fecha en la que se va conseguir fumar el 50% de la cantidad inicial para lo que se van sustituyendo cigarrillos por chicles de nicotina (cada 2 cigarrillos, un chicle), debe

1. ¿Cuanto tiempo pasa desde que se levanta hasta que se fuma el primer cigarrillo?	
• Menos de 5 minutos	3
• Entre 6 minutos y media hora	2
• De media a una hora	1
• Mas de una hora	0
2. ¿Encuentra difícil no fumar en lugares donde está prohibido?	
• SI	1
• NO	0
3. ¿Que cigarrillo le costará más dejar?	
• El primero del día	1
• Cualquier otro	0
4. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?	
• Menos de 10	0
• Entre 11 y 20	1
• Entre 21 y 30	2
• Más de 30	3
5. ¿Fuma más durante las primeras horas después de levantarse que el resto del día?	
• SI	1
• NO	0
6. ¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que estar en al cama?	
• SI	1
• NO	0
Puntuación total:	
≤ 4 puntos: dependencia baja	
5-6 puntos: dependencia media	
≥ 7 puntos: dependencia alta	

Tabla III. Test de Fagerström de dependencia nicotínica (FTND).

durar 6 a 8 semanas. En la segunda fase se sigue reduciendo el ncd a lo largo de 6 a 8 semanas sustituyendo cada cigarrillo por un chicle hasta la abstinencia completa. En una tercera fase, de mantenimiento, se va reduciendo progresivamente el consumo de chicles^{19,20}.

- Pacientes con **gran dependencia**: han demostrado eficacia dosis altas de TSN así como combinar preparaciones de liberación prolongada con otras a demanda. También hay es-

tudios que demuestran mayor eficacia si se comienza el tratamiento antes del día D¹⁹ y si se prolonga más de 12 semanas. Otra alternativa es combinar TSN y bupropion^{20,21}.

- Pacientes que fuman **menos de 10 cigarrillos/día**: en estos pacientes tampoco está indicado el tratamiento farmacológico, salvo en casos individuales, en los que se deberá disminuir la dosis si se utiliza TSN, no siendo necesario en los otros tratamientos.

• **Mujeres:** en ellas la dependencia psicológica es mayor por lo que hay que trabajar más este aspecto. Fuman más por placer (recompensa positiva), por socialización, en momentos de relax o de stress. Algunos estudios sugieren que la TSN es menos eficaz en mujeres²², por lo que este no sería el tratamiento de elección. También es frecuente la preocupación por el peso, factor a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento. Una perspectiva de género en el tratamiento del tabaquismo que tenga en cuenta estos aspectos y otros como la influencia de factores hormonales podría aumentar las tasas de abstinencia en mujeres.

Conclusiones

En la actualidad, y hasta que la investigación sobre farmacogenética aporte resultados, la mejor orientación para elegir entre las distintas opciones de tratamiento en deshabituación tabáquica se obtendrá de una detallada historia clínica general y de tabaquismo. El terapeuta debe tener un amplio conocimiento de los fármacos a utilizar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud. Madrid, 2006
2. Lessov-Schlaggar CN, Pergadia ML, Kroyan TV, Swan GE. Genetics and nicotine dependence and pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 178-95
3. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51(3): 390-5
4. Becoña E. Nuevas aportaciones al tratamiento psicológico según los niveles de intervención. En: L. Sánchez Agudo. Actualización en el tratamiento del tabaquismo. Guía US of Health and Human Services en nuestro entorno. Neumología y Salud SL. Zaragoza 2009, 51-65
5. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD001007. DOI: 10.1002/14651858.CD001007.pub2.
6. Stead LF, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002850. DOI: 10.1002/14651858.CD002850.pub2.
7. Carreras JM, Fletes I, Quesada M, Sanchez B, Sanchez L. Diseño y primera evaluación de un programa de tratamiento de tabaquismo por teléfono. Comparación con un modelo estándar. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(7):247-50
8. Fiore MC, Baley WC, Cohen SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 2000: 4
9. Lázaro L. Aportaciones clínicas recientes: evaluación del fumador y tipo de intervención. En: L. Sánchez Agudo. Actualización en el tratamiento del tabaquismo. Guía US of Health and Human Services en nuestro entorno. Neumología y Salud SL. Zaragoza 2009, 33-49
10. Barrueco M, Carreras JM. Aplicación clínica del tratamiento multicomponente del tabaquismo. En: Barrueco M, Hernández- Mezquita MA, Torrecilla M editores. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo. Barcelona: Euromedice, Ediciones Médicas, 2009: 151-177
11. Seguridad de los fármacos para dejar de fumar. *The Medical Letter* (edición española). 2009; XXXI (19): 73
12. Rigotti N, Munafo' MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001837. DOI: 10.1002/14651858.CD001837.pub2.
13. Nerin I. El tratamiento a fumadores enfocado a poblaciones específicas. En: L. Sánchez Agudo. Actualización en el tratamiento del tabaquismo. Guía US of Health and Human Services en nuestro entorno. Neumología y Salud SL. Zaragoza 2009, 91-108
14. Grimshaw G, Stanton A. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003289. DOI: 10.1002/14651858.CD003289.pub4.
15. Dempsey DA, Benowitz NL. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf* 2001; 24(4):277-322.
16. Anexos 20 y 21. En: Barrueco M, Hernández- Mezquita MA, Torrecilla M editores. Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo. Barcelona: Euromedice, Ediciones Médicas, 2009: 324-325
17. Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev*. 2004; 5: 95-103. .
18. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 338:b1024. doi: 10.1136/bmj.b1024

19. Baena A, Nerín I, Fagerström K, Alonso de la Iglesia B, Ortiz H, Saltó E et al. Manejo clínico de los fumadores en proceso de reducción hasta dejarlo. Protocolo clínico. *Prev Tab* 2006; 8 (Supl 1): 48-54
20. Jiménez C, Ramos A, De Granda JI, Florez S, Mayayo M, Cristóbal M, et al. Nuevas formas de uso de la terapia sustitutiva con nicotina. Análisis de su eficacia y seguridad en el tratamiento del tabaquismo. *Prev Tab* 2008; 10: 102-114
21. Rose JE, Herskovic JE, Behm FM, Westman EC. Precessation treatment with nicotine patch significantly increases abstinence rates relative to conventional treatment. *Nicotine Tob Res* 2009; 11(9):1067-75.
22. Cepeda-Benito A, Reynoso JT, Erath S. Meta-analysis of the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: differences between men and women. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72:712-22.

Prevención de las exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

JUAN JOSÉ SOLER-CATALUÑA

Facultativo Especialista en Neumología.
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Requena (Valencia)

MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ-GARCÍA

Facultativo Especialista en Neumología.
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Requena (Valencia)

Correspondencia: Juan José Soler-Cataluña
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Requena (Valencia).
Paraje Casablanca s/n. 46430-Requena (Valencia).

e-mail: jjsoler@telefonica.net

RESUMEN

Reducir la frecuencia y la gravedad de las de las exacerbaciones de la EPOC se ha convertido en la actualidad en uno de los objetivos principales del tratamiento de la EPOC. Afortunadamente contamos con diversas alternativas terapéuticas, que ofrecen un amplio abanico de posibilidades no necesariamente excluyentes. Desde un punto de vista fisiopatológico se cuenta con opciones para tratar de evitar la infección, principal agente causal de la exacerbación. La vacuna antigripal es una alternativa contrastada, aunque no sucede lo mismo con la antineumocócica. La erradicación bacteriana se intuye como un mecanismo capaz de retrasar la aparición de nuevas descompensaciones y quizás como una posible indicación de tratamiento antibiótico preventivo. Los corticoides inhalados también han demostrado ser útiles y más recientemente otros fármacos antiinflamatorios como los inhibidores de las fosfodiesterasas o los macrólidos a dosis bajas también están dando resultados. Mejorar la mecánica pulmonar permite afrontar mejor posibles agresiones externas. En este sentido, los broncodilatadores de acción prolongada, tanto los β_2 -agonistas de acción prolongada como el tiotropio, se han mostrado eficaces en la prevención de exacerbaciones y lo mismo sucede con la cirugía de reducción de volumen pulmonar. Finalmente, la rehabilitación respiratoria, la actividad física, la educación sanitaria y el control de la comorbilidad, también permiten limitar el impacto de la agudización. Todas estas alternativas señalan distintas vías de actuación que en mayor o menor medida pueden integrarse con el deseo, cada vez menos utópico, de conseguir una enfermedad libre de exacerbaciones.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación, prevención

En el transcurso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a menudo se producen episodios de aumento de síntomas a los que comúnmente denominamos exacerbaciones. Estos períodos de inestabilidad contribuyen de forma decidida a un deterioro del estado de salud, afectan a la progresión de la enfermedad, aumentan el riesgo de muerte y generan una fuerte demanda asistencial, con la consiguiente repercusión socioeconómica¹. Estos condicionantes, han relanzado en los últimos años el interés por la exacerbación, hasta tal punto que la prevención de la misma se considera en la actualidad un objetivo terapéutico de primer nivel. Afortunadamente, contamos con distintas aproximaciones terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, capaces de reducir el número y gravedad de estos episodios. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes con el que se encuentran los investigadores a la hora de enjuiciar la importancia de estas alternativas terapéuticas radica en la heterogeneidad de la propia exacerbación. La etiología es diversa y con frecuencia coexisten otras enfermedades que producen empeoramiento de síntomas respiratorios, lo que complica el diagnóstico diferencial y también los resultados de las distintas intervenciones preventivas. Además, las consecuencias parecen distintas en función de la situación basal. En estadios iniciales, la exacerbación apenas produce repercusión, mientras que en las fases avanzadas de la enfermedad puede incluso producir la muerte. Finalmente, la frecuencia y gravedad de presentación también son muy variables. Algunos pacientes apenas tienen descompensaciones y por el contrario otros las sufren de forma repetida, convirtiéndose así en una población de riesgo con mayor morbilidad, mortalidad y elevados costes. El presente capítulo revisa las distintas posibilidades preventivas, atendiendo a la heterogeneidad fisiopatológica de la propia exacerbación.

Fisiopatología de la exacerbación

Desde un punto de vista fisiopatológico, tanto la inflamación como la hiperinsuflación dinámica parecen aspectos clave en el desarrollo de la exacerbación². En general se acepta que el factor desencadenante más frecuente de la exacerbación es el incremento de la inflamación en la vía aérea y que ésta puede estar causada por bacterias, virus o polución ambiental, incluido el humo del tabaco. La infla-

mación induce cambios patológicos en la vía aérea (aumento de la producción de esputo, engrosamiento de la pared bronquial, edema de la pared y broncoconstricción) que pueden precipitar un estrechamiento brusco de la misma, produciendo limitación espiratoria al flujo (LEF) e hiperinsuflación dinámica (HD) (Figura 1). La HD aumenta el trabajo de los músculos respiratorios y el consumo de oxígeno. La obstrucción bronquial también aumenta el desequilibrio ventilación perfusión. La combinación de estos últimos mecanismos empeora el intercambio de gases. Junto a estos efectos respiratorios, el desarrollo agudo de HD también ejerce efectos cardiovasculares al dificultar el retorno venoso y la precarga ventricular derecha.

Durante las exacerbaciones también se produce un aumento de la inflamación sistémica y del estrés oxidativo, sugiriendo que ambos mecanismos participarían de alguna de las manifestaciones extrapulmonares que se observan entre los pacientes con EPOC, como por ejemplo alteraciones nutricionales, metabólicas o cardiovasculares.

Aunque la inflamación es crucial en la patogénesis de la EPOC, no todas las exacerbaciones se asocian a un aumento de la misma. Los mecanismos de empeoramiento de la LEF en ausencia de inflamación de la vía aérea, son menos conocidos.

Prevencción de exacerbaciones

Desde un punto de vista fisiopatológico se pueden utilizar distintas aproximaciones terapéuticas para reducir el número y la gravedad de las agudizaciones (figura 1): 1) evitar el agente causal (ej., exacerbaciones infecciosas); 2) disminuir la respuesta inflamatoria o estimular la capacidad inmunomoduladora; 3) mejorar la mecánica pulmonar; 4) aumentar la capacidad del huesped para frenar las consecuencias de un insulto infeccioso/inflamatorio que pueda precipitar la exacerbación; y/o optimizar el control sobre las enfermedades concomitantes (tabla 1).

Prevencción de las exacerbaciones de causa infecciosa

Muchas exacerbaciones se producen como consecuencia de una infección del tracto respiratorio inferior de origen viral

y/o bacteriano, siendo este último especialmente relevante cuando existe colonización bacteriana previa. Por ello, la vacunación frente a las infecciones víricas y bacterianas, o el tratamiento erradicador de la colonización bacteriana podría tener importantes consecuencias profilácticas.

Beneficios de la vacunación

Los virus más frecuentemente identificados durante las exacerbaciones de la EPOC son los rinovirus y el virus respiratorio sincitial, sin embargo, en la actualidad no disponemos de métodos preventivos eficaces para prevenir la infección inducida por estos agentes. Las exacerbaciones debidas al virus de la gripe representan el 5.4% de todas las exacer-

baciones. En esta ocasión existen pruebas que demuestran la eicacia de la inmunización con vacunas polivalentes apropiadas. Una reciente revisión de la Cochrane³ seleccionó únicamente 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) específicamente realizados en pacientes con EPOC. La vacuna inactivada produjo una reducción significativa en el número total de exacerbaciones por sujeto vacunado comparado con placebo (diferencia ponderada - 0.37, IC95%: - 0.64 a - 0.11, p= 0.006). Este efecto se debió fundamentalmente a la reducción de "exacerbaciones tardías" ocurridas después de 3 ó 4 semanas de la vacunación. Los estudios fueron muy pequeños para detectar cualquier efecto sobre la mortalidad. Por el contrario, distintos estudios comunitarios han demostrado menor número de hospitalizaciones y

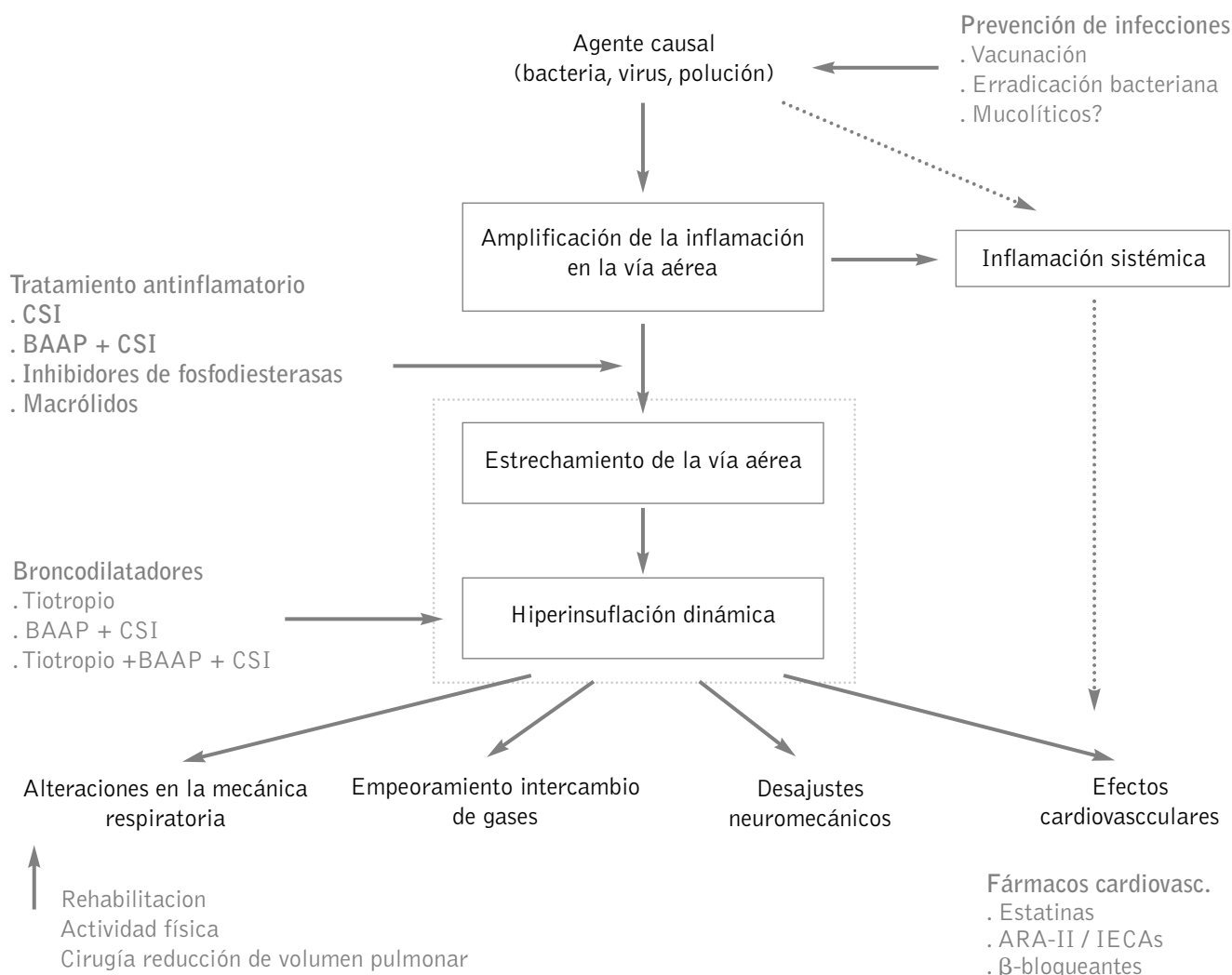


Figura 1. Fisiopatología de la exacerbación de la EPOC y alternativas terapéuticas para la prevención de las exacerbaciones. BAAP: broncodilatadores beta2-agonistas de acción prolongada; CI: corticosteroides inhalados.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA PREVENIR EXACERBACIONES

Evitar agente causal (infecciones)

- Vacuna antigripal
- Vacuna antineumocócica
- Erradicación bacteriológica
- Mucolíticos?

Reducir respuesta inflamatoria (Tratamiento antiinflamatorio)

- Corticoides inhalados (CSI)
- Inhibidores de fosfodiesterasas
- Inmunomoduladores
- Macrólidos a dosis bajas

Mejorar mecánica pulmonar (Broncodilatadores)

- Beta₂-agonistas de acción prolongada (BAAP)
- Tiotropio

Tratamientos mixtos

- Terapia combinada (BAAP + CSI)
- Triple combinación (BAAP + CSI + Tiotropio)

Tratamientos de la comorbilidad

- Estatinas
- Antagonistas del receptor de la angiotensina
- Inhibidores del enzima convertor de la angiotensina
- β-bloqueantes

Mejorar la capacidad del huesped (tratamiento no farmacológico)

- Rehabilitación respiratoria
- Actividad física
- Cirugía de reducción de volumen pulmonar
- Educación

Tabla I.

menor mortalidad tras la vacunación, siendo el efecto mayor a medida que aumenta la edad. Recientemente, se ha presentado un estudio de base comunitaria sobre algo más de 177.000 pacientes con EPOC evaluados en el Reino Unido entre 1988 y 2006. La tasa de vacunación en los pacientes ≥ 60 años pasó del 20-30% al principio de los años 90 a superar el 70% después del año 2000. La mortalidad por todas las causas fue siempre inferior entre los pacientes vacunados contra la gripe durante los periodos de riesgo (0.59 (IC95%: 0.57 – 0.61)⁴.

El empleo de la vacuna antineumocócica es más controvertido. El *Streptococcus pneumoniae* es uno de los patógenos bacterianos más frecuentemente identificados en las exacerbaciones de la EPOC. Una revisión Cochrane⁵ concluyó que los estudios caso-control disponibles mostraban un efecto significativo en reducir la enfermedad neumocócica invasiva en adultos (odds ratio (OR), 0.47, 95%CI: 0.37 – 0.39). Los estudios más antiguos evidencian mejores resultados que los últimos trabajos; sin embargo, cuando se analizan todos ellos de forma conjunta, no se observa reducción en mortalidad (OR, 0.9; 95%CI: 0.76-1.07) ni en neumonía (OR, 0.77; 95%CI: 0.58-1.02). Recientemente, se ha demostrado que el efecto protector para la prevención de neumonías está vinculado a dos factores, la edad del paciente y la gravedad de la obstrucción. La vacuna tuvo una eficacia del 76% (IC95%: 20 a 93) en pacientes menores de 65 años y del 91% (IC95%: 35 a 99) en los que presentaban obstrucción grave al flujo aéreo⁶. En este estudio no se evaluó la eficacia sobre la exacerbación de la EPOC.

Beneficios de la erradicación bacteriana

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con EPOC están colonizados ($\geq 10^2$ unidades formadoras de colonia por mililitro) por microorganismos potencialmente patógenos (MPPs) durante los periodos de estabilidad⁷. Esta carga bacteriana de la vía aérea inferior (colonización bronquial) se ha asociado a un incremento en la inflamación bronquial y a un descenso acelerado en el FEV₁⁸. El estímulo inflamatorio probablemente es dependiente de la naturaleza del organismo y, quizás más importante, del número de MPPs. *Haemophilus Influenzae* produce mayor grado de inflamación en la vía aérea que otras bacterias, por ello, reducir la carga bacteriana o erradicar especialmente el *H. influenzae* puede vincularse a mejores resultados, tanto a corto como largo plazo. La erradicación bac-

teriana se ha asociado a un reducción de la inflamación bronquial y también prolonga el tiempo entre exacerbaciones. El estudio MOSAIC, con un diseño prospectivo, aleatorizado y doble ciego, comparó moxifloxacino con tres regímenes antibióticos de primera línea en pacientes con exacerbación de una bronquitis crónica. Los resultados más destacados de este estudio muestran como el moxifloxacino consiguió mayor erradicación bacteriológica ($p < 0.05$), fundamentalmente al reducir la persistencia del H.influenzae frente al grupo comparador. El tiempo hasta la próxima exacerbación fue más prolongado para el grupo tratado con moxifloxacino ($p < 0.05$), y el intervalo libre de exacerbación fue más mayor en paciente con mayor riesgo de mala evolución⁹.

Tratamiento antiinflamatorio

Corticoides inhalados (CI)

Aunque el uso de los corticoides inhalados (CI) en la EPOC sigue siendo fuente de controversia, numerosos ensayos clínicos muestran de forma consistente como estos fármacos reducen de forma significativa la tasa de exacerbaciones en pacientes con EPOC. Alsaedi et al¹⁰ en un meta-análisis sobre 9 ECA (3976 pacientes con EPOC) describió que los CI reducen la tasa de exacerbaciones en cerca de un tercio (RR=0.70; IC95%: 0.58 – 0.84). Estos beneficios fueron más evidentes en pacientes con EPOC moderada-grave³⁷. También se ha demostrado que la retirada de CI produce deterioro clínico. En pacientes con EPOC moderada-grave, el número de exacerbaciones fue mayor en aquellos casos en los que se retiraron los CI (57% vs 47%)^{11,12}.

Inhibidores de fosfodiesterasa

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 (IFD-4) son una nueva clase de fármacos antiinflamatorios eficaces y seguros en pacientes con EPOC. El roflumilast, un IFD-4 de segunda generación, ha demostrado reducir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar frente a placebo en pacientes con EPOC grave e historia previa de exacerbaciones, con independencia del uso de β_2 -agonista de acción prolongada (BAAP)¹³. Cuando se añade este fármaco a un broncodilatador de acción prolongada, ya sea tiotropio o salmeterol, se obtienen beneficios adicionales. Fabbri et al¹⁴, en un análisis conjunto sobre dos ensayos clínicos de 6 meses de dura-

ción, demostró que la proporción de pacientes con exacerbación en el grupo de roflumilast/salmeterol se redujo un 18% (RR: 0.82; IC95%: 0.68 – 0.99, $p=0.042$) frente al de salmeterol en monoterapia, mientras que en el grupo tratado con roflumilast/tiotropio la reducción fue del 25% (RR: 0.75; IC95%: 0.59 – 0.95, $p=0.017$) frente a tiotropio.

Inmunomoduladores

La administración oral de H.influenzae no tipable inactivado ha demostrado estimular la respuesta celular T específica capaz de promover la fagocitosis intrabronquial y regular a la baja la inflamación bronquial¹⁵, por lo que podría ser de utilidad en la prevención de exacerbaciones. Recientemente, se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado sobre un grupo de 38 pacientes con EPOC grave e historia de exacerbaciones recurrentes¹⁶. El número total de agudizaciones se redujo un 16% en el grupo activo, aunque sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, las agudizaciones moderadas-graves (definidas como aquellas que precisaron corticoides sistémicos) se redujeron un 63% ($p=0.05$). La duración media de los episodios y los cursos de antibioterapia también se redujeron de forma significativa.

Macrólidos como tratamiento antiinflamatorio

Distintos estudios sugieren que los macrólidos tienen una actividad antiinflamatoria^{17,18} que no está relacionada con sus propiedades antibacterianas puesto que se observa a concentraciones muy bajas, por debajo incluso de la concentración mínima inhibitoria para las bacterias en la vía aérea. Recientemente, se ha presentado un ensayo clínico, doble-ciego, placebo-controlado realizado en 109 pacientes ambulatorios con EPOC a los que se les administró 250 mg de eritromicina dos veces al día o placebo, durante 12 meses¹⁹. El grupo asignado a macrólidos redujo las exacerbaciones moderadas-graves en un 35% (HR: 0.65, IC95%: 0.49 – 0.86, $p=0.003$) y también la duración de las mismas. El perfil microbiológico del esputo no se afectó por el uso de eritromicina y sólo se detectó un caso de resistencia al macrólido al final del estudio. Aunque el estudio no fue muy numeroso los autores sugiere que el efecto puede ser aditivo al de otros fármacos, ya que no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con o sin esteroides inhalados. Resultados similares, también se observaron en un

estudio abierto sobre 109 pacientes con EPOC, en el que la eritromicina se asoció a una disminución de la frecuencia de agudizaciones²⁰.

Broncodilatores

Agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada (BAAP)

La mayoría de los ensayos clínicos que investigan la eficacia de los BAAP (salmeterol y formoterol) en EPOC no se han diseñado para evaluar la tasa de exacerbaciones como variable primaria. Quizás por este motivo, existe cierta controversia sobre si su uso en monoterapia reduce la frecuencia y/o gravedad de las exacerbaciones. Datos iniciales con salmeterol y formoterol, procedentes de estudios con duración inferior a los 3 meses, sugerían que las exacerbaciones no se modificaban por el empleo de estos fármacos²¹. No obstante, si se observó que el tiempo hasta la primera exacerbación se prolongaba²². El Formoterol también ha demostrado ser eficaz en reducir el número de "días malos" (equivalente a exacerbaciones leves) en algunos estudios²³, aunque no redujo exacerbaciones moderadas-graves en otros ensayos con pacientes más graves^{24,25}. Estos datos planteaban cierta duda sobre si existen diferencias entre BAAP. Sin embargo, una revisión sistemática reciente confirma que estos fármacos reducen un 23% [Hazard ratio (HR): 0,77; Intervalo de confianza al 95% (IC95%): 0,71 – 0,84] el riesgo de exacerbación, siendo los resultados similares tanto para salmeterol, como para formoterol²⁶.

Tiotropio

El impacto del tiotropio sobre las exacerbación ha sido ampliamente estudiado en diversos ensayos clínicos (tanto como variable primaria, como secundaria) y en dos revisiones sistemáticas confirmando que este fármaco es capaz de reducir tanto las exacerbaciones leve/moderadas como aquellas más graves que precisan hospitalización²⁷⁻²⁹. Estos beneficios se observan, tanto cuando se compara el anti-muscarínico de acción prolongada (AMAP) contra placebo, como cuando se compara frente a ipratropio. En el metanálisis de Barr et al²⁷ sobre más de 8000 pacientes aleatorizados, el número de pacientes que se necesitan tratar (NNT) con tiotropio para prevenir una exacerbación fue de 13 (IC95%: 10 a 21). Tiotropio también redujo el riesgo de hospitalización por exacerbación de EPOC frente a pla-

cebo, sin encontrar diferencias frente a ipratropio o salmeterol. El correspondiente NNT para prevenir una hospitalización por año fue de 38 (IC95%: 26 a 76). Más recientemente, Halpin et al²⁸, han realizado otra revisión sistemática a partir de una base de datos que incluye todos los pacientes de todos los ensayos clínicos realizados con tiotropio. Los resultados fueron consistentes con los del anterior meta-análisis. El número de exacerbaciones disminuyó un 21%, observándose de nuevo beneficio tanto en las exacerbaciones moderadas (HR: 0,79; IC95%: 0,73 – 0,62, p <0,001) como en las hospitalizaciones (HR: 0,79; IC95%: 0,65 – 0,96, p = 0,015). El efecto fue consistente, con independencia de la edad, el sexo, el uso concomitante de esteroides inhalados o la gravedad de la enfermedad subyacente. El estudio UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium)²⁹ no incluido en la revisión anterior, también ha permitido evaluar el impacto de este fármaco en las exacerbaciones durante 4 años de seguimiento. El UPLIFT de nuevo muestra una reducción significativa del 14% en las exacerbaciones moderadas y en las hospitalizaciones. Esta reducción fue algo inferior a la descrita previamente. Sin embargo, algo más del 70% de los pacientes estaban recibiendo BAAP o CI, tanto en el grupo activo como en el brazo placebo.

Asociación de broncodilatores de acción prolongada (BAAP + AMAP)

Muy pocos estudios han evaluado el papel de la asociación de broncodilatores sobre las exacerbaciones. El estudio OPTIMAL³⁰, es un estudio canadiense sobre 449 pacientes con EPOC moderada/grave en el que se compara la eficacia del tiotropio en monoterapia con la asociación de tiotropio y sameterol o con salmetero/fluticasona (triple asociación) en la prevención de exacerbaciones. La proporción de pacientes en el brazo de tiotropio más placebo que experimentó una exacerbación (62,8%) no difirió frente a la observada en el grupo de tiotropio más salmeterol (64,8%) o frente a la triple asociación (60%). Sin embargo, esta última redujo el número de hospitalizaciones debidas a exacerbación de la EPOC (tasa de incidencia, 0,53, 95%CI: 0,33 to 0,86) comparado con el brazo de tiotropio más placebo. La función pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) también fueron mejores en el brazo de

la triple asociación. Más recientemente, Volgelmeier et al³¹ también ha comparado la asociación de formoterol y tiotropio frente a tiotropio y placebo en un estudio multicéntrico europeo de 6 meses de duración que incluye 847 pacientes con EPOC moderada. A pesar de encontrar algunas mejoras funcionales, los autores tampoco encontraron diferencias en la tasa de exacerbaciones entre grupos.

Tratamientos combinados

Terapia combinada de un BAAP y CI

Distintas revisiones sistemática de la Cochrane demuestra la eficacia de la terapia combinada de un BAAP y un CI en la reducción de exacerbaciones frente a placebo, tanto del total de exacerbaciones, como de aquellas que precisan tandas de corticosteroides orales^{26,32,33}. Sin embargo, existen cierta controversia sobre si el tratamiento combinado es superior al de la monoterapia con BAAP. En el estudio TORCH (Toward a Revolution in COPD Health³⁴, la rama que recibió tratamiento con salmeterol/fluticasona (SFC) presentó una disminución del 12% en el número de agudizaciones frente a la que rama que recibió salmeterol [RR: 0,88, IC95%: 0,81-0,95, p = 0,002]. Sin embargo, dos revisiones sistemáticas recientes matizan estos resultados. En un metanálisis realizado sobre 18 ensayos clínicos, Rodrigo et al.³³ no encontraron diferencias significativas entre la terapia combinada (BAAP/CI) y la monoterapia con BAAP a la hora de reducir las agudizaciones graves (12,5% frente a 11,3%, respectivamente), aunque sí observaron una reducción significativa en las agudizaciones moderadas (RR: 0,84, IC95%: 0,74-0,96; p = 0,008), con un NNT de 31, mientras que Puhan et al. (26), únicamente evidenciaron beneficios en pacientes graves con un FEV₁ <40% del teórico (HR: 0,79; IC95%: 0,67-0,93).

Triple asociación (AMAP + BAAP + CI)

La estrategia de ir añadiendo fármacos en un intento de conseguir el máximo beneficio posible ha dado lugar a lo que se conoce como triple asociación (AMAP + BAAP/CI). Esta pauta está siendo muy utilizada en la práctica clínica, sin embargo la evidencia científica disponible es todavía menor. Aaron et al³⁰, realizaron un estudio sobre 449 pacientes con EPOC moderada-grave, con el objetivo de comparar si la combinación de tiotropio con salmeterol o con

SFC (triple asociación) ofrece ventajas frente a tiotropio solo. La proporción de pacientes en el brazo de tiotropio más placebo que experimento una exacerbación (62.8%) no difirió frente a la observada en el grupo de tiotropio más salmeterol (64.8%) o frente a la triple asociación (60%). Sin embargo, la triple asociación (tiotropio junto con SFC) redujo el número de hospitalizaciones debidas a exacerbación de la EPOC (tasa de incidencia, 0.53, 95%CI: 0.33 to 0.86) comparado con el brazo de tiotropio más placebo. La función pulmonar y la CVRS fueron también mejores en el brazo de la triple asociación.

Muy recientemente, Welte et al³⁵ han estudiado también la eficacia de la triple asociación, en este caso con budesonida/formoterol y tiotropio frente a tiotropio en un estudio de 3 meses de duración, sobre distintas variables funcionales y clínicas. El número de exacerbaciones graves (definidas como aquellas que precisan corticoides sistémicos) disminuyó un 62% (RR:0.38, IC95%: 0.25 – 0.57) en el grupo tratado con la triple asociación frente a tiotropio. También se observó una disminución significativa en el número de hospitalizaciones/visitas a urgencias del 65% (RR: 0.35; IC95%: 0.16 – 0.78). El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación y hasta la primera hospitalización también fue superior para el grupo tratado con budesonida/formoterol y tiotropio. Estos resultados contrastan con los obtenidos con salmeterol y fluticasona³⁰. No obstante, la comparación directa entre ambos estudios resulta difícil por cuanto existen diferencias en la selección de muestra, en las definiciones utilizadas y en la duración del estudio.

Mucolíticos

A pesar de que la eficacia de estos fármacos siempre ha sido motivo de gran controversia, los mucolíticos han sido ampliamente utilizados en las enfermedades respiratorias por su potencial capacidad para facilitar la eliminación de esputo. Además, algunos de ellos pueden también tener propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, lo que les conferiría cierta capacidad para la prevención de exacerbaciones en la EPOC. Una revisión sistemática³⁶, sugiere que estos fármacos son capaces de prevenir las exacerbaciones y mejorar la CVRS. No obstante, la mayoría de los estudios incluidos en la revisión mostraron diseños deficitarios, salvo

el estudio BRONCUS³⁷. En este estudio se observó que los pacientes que recibían N-acetilcisteína tuvieron menos exacerbaciones frente a placebo. Sin embargo, el efecto desapareció entre los casos tratados con CI (cerca del 70% de la muestra). Recientemente se ha presentado el estudio PE-ACE³⁸, un estudio chino realizado sobre 709 pacientes con EPOC donde se comparó la eficacia de la carbocisteína frente a placebo en la reducción de exacerbaciones. De nuevo el uso del mucolítico se asoció a una reducción significativa del 25% en la tasa de exacerbaciones (RR: 0.75, IC95%: 0.62-0.92, p=0.004) y a una mejoría en la CVRS. En esta ocasión no se observó interacción con la gravedad de la enfermedad, el tabaquismo o el uso concomitante de esteroides inhalados, si bien únicamente el 16% de la muestra estaba empleando CI.

Tratamiento de la comorbilidad

La presencia de determinadas enfermedades concomitantes aumenta el riesgo de exacerbación y también sus consecuencias, sugiriendo por tanto que un buen control sobre la comorbilidad acompañante a la EPOC puede ayudar a disminuir el impacto de la agudización^{39,40}. Mancini et al⁴¹ en un amplio estudio caso-control retrospectivo encontró que el uso de medicación cardiovascular se asoció a una reducción significativa de los índices de hospitalización y de la mortalidad en pacientes con EPOC. Concretamente aquellos pacientes que recibieron estatinas redujeron el riesgo de hospitalización un 28% (OR: 0.72, IC95%: 0.56 – 0.92, p=0.0091) y un 50% la mortalidad (OR: 0.50, IC95%: 0.40 – 0.62, p<0.001). La utilización conjunta de estatinas con inhibidores del enzima conversor de la angiotensina o de los bloqueadores del receptor de la angiotensina también se asociaron a una menor morbimortalidad. En la misma línea, los β -bloqueantes selectivos, antaño contraindicados para las enfermedades de la vía aérea, no sólo no producen deterioro de la función pulmonar sino que por el contrario también se han asociado a menor mortalidad en pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC⁴².

Tratamiento no farmacológico

Rehabilitación pulmonar y actividad física

Escasos estudios controlados y aleatorizados han examinado la eficacia de los programas de rehabilitación pulmonar sobre la utilización de recursos sanitarios. Griffiths et al⁴³

encontraron que los pacientes sometidos a rehabilitación pulmonar presentaron menos días de estancia hospitalaria durante un periodo de un año de seguimiento. Distintos estudios no controlados también apoyan los mismos resultados. La rehabilitación pulmonar también ha demostrado reducir el número de reingresos hospitalarios (OR: 0.13 (IC95%: 0.04-0.35) y la mortalidad (OR, 0.29 (0.10 – 0.84) después de exacerbación, con un NNT de 3 durante un período de 34 semanas para las nuevas hospitalizaciones y un NNT de 6 para la mortalidad durante un período de seguimiento de 107 semanas⁴⁴.

Asimismo, la actividad física moderada o alta se ha descrito como causa de reducción de hospitalizaciones. En un estudio realizado en Barcelona, sobre una cohorte de 346 pacientes con EPOC moderado-grave seguidos durante un año, los pacientes con EPOC que tenían una actividad física equivalente a caminar al menos una hora al día presentaban menor riesgo de hospitalización que los que tenían baja actividad física (caminar menos de 20 minutos al día)⁴⁵. El mismo grupo también observó como una actividad física equivalente a caminar 2 horas a la semana se asoció a una reducción del 30-40% en el riesgo de hospitalización por exacerbación de EPOC y una reducción de la mortalidad de causa respiratoria⁴⁶.

Cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP)

La CRVP ha demostrado mejorar la función pulmonar y alargar la supervivencia de un grupo muy concreto de pacientes con EPOC avanzada. Recientemente, Washko et al⁴⁷, utilizando datos del estudio NETT (National Emphysema Treatment Trial) en el que se compara la eficacia de la CRVP frente a tratamiento convencional en pacientes con EPOC muy grave, han podido comprobar como el tratamiento quirúrgico consigue reducir un 30% las exacerbaciones (IC95%: 13-48%, p=0.0005). Este beneficio fue superior en aquellos pacientes "respondedores" que consiguieron una mejoría en el FEV1 superior a los 200 ml. tras la CRVP, sugiriendo por ello que este beneficio se obtiene gracias a la mejoría de la función pulmonar tras intervención quirúrgica.

Programas educacionales

El papel de la educación en la EPOC ha sido objeto de debate durante décadas. Una revisión sistemática concluye que existen datos insuficientes para establecer recomenda-

ciones adecuadas⁴⁸. Las razones que dan los autores de esta revisión señalan especialmente a problemas en la selección de pacientes. Bourbeau et al⁴⁹ en un estudio sobre 191 pacientes con EPOC grave y al menos 1 hospitalización durante el año previo encontró una reducción del 40% en las hospitalizaciones y un descenso significativo en las visitas a urgencias o al centro de salud, subrayando que la selección de pacientes (más graves y con más exacerbaciones previas) puede ser clave para que los resultados sean beneficiosos. Recientemente, nuestro grupo ha publicado los resultados de un estudio aleatorizado simple-ciego en el que 32 pacientes con frecuentes exacerbaciones fueron aleatorizados a tratamiento convencional o un programa específico, basado en la educación, maximizar el tratamiento preventivo y control clínico frecuente⁵⁰. El número de exacerbaciones disminuyó en ambos grupos, pero las hospitalizaciones se redujeron de forma significativa un 73% y los días de estancia hospitalaria disminuyeron un 77% en el grupo sometido al programa específico, mientras que prácticamente se doblaron en el grupo de tratamiento convencional. Otros autores han fracasado con los programas educativos cuando no hicieron selección de pacientes.

Conclusiones

Las exacerbaciones de la EPOC tienen un fuerte impacto sobre la evolución de la enfermedad. A medida que aumenta la frecuencia y gravedad de estos episodios las consecuencias en términos de morbimortalidad son peores. Es por ello que evitar la aparición de la agudización o en última instancia reducir su gravedad deben ser objetivos terapéuticos prioritarios. La fisiopatología de la exacerbación permite identificar distintas aproximaciones terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, capaces de reducir el impacto de la agudización. Afortunadamente, los mecanismos de prevención no son excluyentes, por lo que una aproximación integral puede ofrecer muy buenos resultados.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Soler-Cataluña JJ. El papel de las exacerbaciones en la historia natural de la EPOC. Arch Bronconeumol 2007; 43:55-58.
2. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. Pathophysiology. Thorax 2006 ; 61 :354-361.
3. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;25 (1):CD002733.

4. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. Thorax 2009; 64: 567-72.
5. Dear KBG, Andrews RR, Holden J, Tatham DP. Vaccines for preventing pneumococcal infections in adults. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4:CD000422.
6. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax 2006; 61: 189-95
7. Rosell A, Monsó E, Soler N, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2005; 165: 891-7.
8. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57:847-852.
9. Wilson R, Allegar L, Huchon G, et al. Short-term and Long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 2004; 125:953-964.
10. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomised placebo-controlled trials. Am J Med 2002; 113:59-65.
11. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Pol J, et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The COPE study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1358-63.
12. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. Thorax 2005; 60:480-7.
13. Calverley PMA, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenoeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:154-61.
14. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374:695-703.
15. Clancy R, Cripps A, Murree-Allen K, et al. Oral immunisation with killed Haemophilus influenzae for protection against acute bronchitis in chronic obstructive lung disease. Lancet 1985 ; 1395-97.
16. Tandon MK, Phillips M, Waterer G, Dunkley M, Commans P, Clancy R. Oral immunotherapy with inactivated NTHi reduces severity of acute exacerbations in severe COPD. Chest 2009 ; DOI 10.1378/chest.09-1382.
17. Peckham DG. Macrolide antibiotics and cystic fibrosis. Thorax 2002 ; 57 :189-90

18. Ishizawa K, Suzuki T, Yamaya M, et al. Erythromycin increases bactericidal activity of surface liquid in human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005 ; 289 : L565-73.
19. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 178 : 1139-47.
20. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001 ; 120 :730-3.
21. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1087-92.
22. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957-65.
23. Aalbers R, Ayres J, Backer V, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-months trial. *Eur Respir J* 2002; 19:936-43.
24. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:912-9.
25. Szafransky W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol and formoterol in chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2003; 22:912-18.
26. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a net-work meta-analysis. *BCM Medicine* 2009; 7:2
27. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2006; 61:854-62.
28. Halpin D, Menjoge S, Viel K. Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations. *Prim Care Resp J* 2009; 18:106-13.
29. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-54.
30. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-555.
31. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJM, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: A 6-months study. *Respir Med* 2008; 102: 1511-20.
32. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD003784.
33. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting-agonist monotherapy for stable COPD. *Chest* 2009;136:1029-1038.
34. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
35. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:741-50.
36. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001287.
37. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study. BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1552-60.
38. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013-18.
39. Niewoehner De, Lokhnygina Y, Rice K, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131:20-8
40. Wanning X, Collet JP, Shapiro S, et al. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:913-20.
41. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2554-60.
42. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of β blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008; 63:301-5.
43. Griffiths TL, Burr ML, Cambell IA, et al. Results at 1 year of multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:362-368.
44. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Seturer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD005305.
45. Garcia-Aymerich J, Ferrero E, Felez MA, et al. Risk factors of re-admission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58:100-5.
46. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Thorax* 2006; 61:772-8.
47. Washko GR, Fan VC, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 177: 164-9.
48. Monninkhof E, Van der Valk P, Van der Palen J, Van Herwaarden C, Partridge MR, Ziehlhous G. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 2003; 58: 394-8.
49. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 585-591.
50. Soler JJ, Martínez MA, Román P, Orero R, Terrazas S, Martínez-Pechuan A. Eficacia de un programa específico para pacientes con EPOC que presentan frecuentes exacerbaciones. *Arch Bronconeumol* 2006; 42 (10):501-508.

Infecciones pulmonares importadas

II Parte: infecciones producidas por parásitos

CARMEN MUÑOZ BATET
FERRAN SÁNCHEZ-REUS

Servicio de Microbiología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Av. Sant Antoni M^a Claret, 167
08025 Barcelona
Tel. 93 291 9071 Fax. 93 291 9070

e-mail: fsanchezr@santpau.cat

RESUMEN

La mayoría de parásitos que producen infección pulmonar suelen ser helmintos de distribución tropical o universal pero de muy baja prevalencia en nuestro medio. Las protozoosis raramente cursan con afectación pulmonar y cuando ésta se presenta suele ser consecuencia de la gravedad de la infección (malaria grave) y/o del estado inmunitario del paciente (inmunosupresión). En ésta revisión se describen las principales enfermedades pulmonares producidas por parásitos importados así como aquellas producidas por parásitos de distribución cosmopolita pero que son mucho más frecuentes en los países tropicales y por tanto también suponen un peligro real para los visitantes. Se describen las características clínicas, los métodos de diagnóstico diferencial y microbiológico, sin olvidar las pruebas de imagen. También se hace especial atención a los antecedentes epidemiológicos mencionando la importancia del tipo de alimentación, las características del viaje (tipo de viaje, lugar, periodo estacional, tiempo de estancia etc.), hábitos o la toma de determinados medicamentos, así como la duración de los síntomas.

PALABRAS CLAVE: tabaquismo, deshabituación tabáquica, poblaciones específicas.

Introducción

La movilidad geográfica como consecuencia de la emigración, los viajes de trabajo, negocios o de placer y las guerras ha comportado la aparición de una serie de patologías relacionadas con el país de origen o ligadas al propio desplazamiento que suelen agruparse como enfermedades del viajero, siendo las micosis y las parasitosis, junto con el HIV y la tuberculosis las infecciones de mayor prevalencia y morbilidad en estas situaciones³⁻³. Se calcula que el equivalente al 10% de la humanidad se desplaza cada año fuera de sus propias

fronteras y que muchos de estos viajes internacionales permiten el contacto con enfermedades exóticas⁴. En la primera parte de la revisión sobre infecciones pulmonares importadas se ha hablado de las infecciones producidas por hongos y en esta segunda parte trataremos de las infecciones producidas por parásitos.

La mayoría de parásitos que producen sintomatología respiratoria son helmintos. Éstos pueden producir patología tanto bajo su forma larvaria como adulta. Así, la afectación respiratoria puede ser debida al desarrollo del parásito en el

pulmón como es el caso de la hidatidosis donde la larva se establece y crece en el pulmón o el de la paragonimosis al ser el pulmón el hábitat del adulto. En otras ocasiones, la neumonía es consecuencia del paso de las larvas a través del pulmón (*Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, etc.)⁵. Algunas protozoosis como el paludismo grave y la amebosis también pueden dar manifestaciones pulmonares⁶. En otros casos, es la inmunopresión, con el SIDA a la cabeza, la debida a los trasplantes de órganos sólidos o de médula ósea, o la ocasionada por el tratamiento con inmunosupresores como los corticoesteroides o citostáticos, la que ha permitido que parasitosis benignas o incluso asintomáticas en condiciones de inmunidad normal, pasen a ser sintomáticas o más graves ocasionando infecciones oportunistas con posible afectación pulmonar

como ocurre con la leishmaniosis, la toxoplasmosis o la estrongiloidosis entre otras^{7,8}. En esta ocasión, se revisarán fundamentalmente las infecciones pulmonares importadas producidas por parásitos y se citarán, aquellas de distribución universal pero que presentan una mayor prevalencia en áreas tropicales.

Infecciones pulmonares producidas por protozoos

Los protozoos son seres unicelulares, la mayoría de vida libre y algunos de vida parasitaria. De entre ellos algunas especies pueden infectar al hombre aunque muy pocas son capaces de producir enfermedad pulmonar. Sin embargo, cuando ello

Protozoos	Clínica respiratoria	Grupo de riesgo Comentarios	Tratamiento	Distribución ¹
<i>Entamoeba histolytica</i>	Absceso pulmonar	Estancia en zonas endémicas Menos frecuente que el absceso hepático	Metronidazol 750 mg/8h oral de 7 a 10 d o Tinidazol u ornidazo 2 g/d oral 5 d	Tropical y subtropical
<i>Leishmania infantum</i>	Neumonía en leishmaniosis visceral diseminada	Inmunodeprimido Infrecuente	Glucantime o pentostam, 20 mg de antimonio/Kg/d im 4 semanas o Anfotericina B liposómica 3 mg/Kg/d iv los días 0,1,2,3,4 y 10	Cuenca mediterránea, Africa, Asia
<i>Toxoplasma gondii</i>	Neumonía en toxoplasmosis diseminada	Inmunodeprimido. Infección congénita Infrecuente	Pirimetamina 100 mg/d oral junto con Sulfadiazina 1-1,5 g//6 h oral y ácido folínico si es necesario	Universal
<i>Plasmodium</i>	Paludismo pulmonar. Distress respiratorio. Bronquitis, neumonitis	Estancia en zonas endémicas Paludismo grave por <i>P falciparum</i> > <i>P vivax</i>	Depende de la especie y resistencias. En infecciones por <i>P falciparum</i> resistente a la clo-roquina: sulfato de quinina 600-650 mg/8h, 7 d + doxiciclina 100/12 h, 7 d	Regiones tropicales y subtropicales de Africa, Asia, América y Oceanía
<i>Cryptosporidium</i>	Infección del tracto respiratorio	Inmunodeprimido Infrecuente	Nitazoxanida 500 mg/12 h, 3 d Eficacia limitada en pacientes con SIDA	Universal

Tabla I. . Infecciones pulmonares producidas por protozoos.¹ Para ver la distribución detallada y actualizada consultar <http://www.cdc.gov/travel/diseases.htm>

ocurre es debido a una infección diseminada o por secuestro del parásito en los capilares pulmonares y no por ser el pulmón el hábitat natural del protozoo. A continuación describiremos brevemente las características de aquellos protozoos que de un modo u otro pueden producir clínica pulmonar. En la tabla I se recogen los protozoos capaces de producir, en mayor o menor medida, afectación pulmonar. También se indica el tratamiento y su distribución geográfica⁹⁻¹².

Amebosis⁹⁻¹⁵

La amebosis es la infección producida por *E histolytica*, la única ameba patógena humana. Es un parásito intestinal, con capacidad invasiva, por lo que, puede diseminarse y originar también manifestaciones extraintestinales. Es una parasitosis importada se encuentran fundamentalmente en América Latina, subcontinente Indio y África. En áreas endémicas, el 50% de la población está infectada. Se estima que hay 500 millones de infecciones por año y que causa entre 40 mil y 100 mil muertes anuales. El reservorio es humano y la transmisión es feco-oral directa o a través del agua, alimentos o fómites contaminados. La transmisión sexual también ocurre, especialmente entre los homosexuales masculinos.

El período de incubación es un mínimo de siete días, pero puede ser de semanas o meses. En el 90% de los casos la infección es asintomática. A nivel intestinal, si no es invasora, los síntomas son inespecíficos. En el 10% de las infecciones intestinales los trofozoitos invaden la mucosa o submucosa intestinal y pueden producir disentería y colitis. Las localizaciones extraintestinales son consecuencia de la diseminación hematógena del trofozoito. Pueden ocurrir con o sin sintomatología intestinal previa. La localización extra intestinal más frecuente es la hepática seguida de la pulmonar, pericárdica y cerebral. Alrededor de un 5% de pacientes con clínica intestinal desarrollan un absceso hepático amebiano.

El absceso amebiano pulmonar primario, vía hematógena o linfática, es raro; suele ser consecuencia de una ruptura de un absceso hepático a través del diafragma. Los abscesos hepáticos pueden extenderse al espacio subdiafragmático o romperse a la cavidad pleural (empiema), al interior del pulmón (área de consolidación o absceso pulmonar) o pueden desarrollar una fístula hepatobronquial (expectoración caracte-

rística en pasta de anchoa) o biliopulmonar (presencia de bilis en el esputo). En la amebiasis pleuro-pulmonar la fiebre, dolor en cuadrante abdominal derecho superior, tos y fiebre son las manifestaciones más frecuentes. La hemoptisis y la expectoración, inodora, de aspecto achocolatado característico (pasta de anchoa) es muy sospechoso de absceso amebiano. El empiema es la principal complicación, con y sin fístula hepatobronquial, y se observa en aproximadamente un tercio de los abscesos pulmonares. Algunos pacientes pueden presentar distres respiratorio y shock. En menos de un 50% de los casos existen antecedentes disenteria.

Las pruebas de imagen son básicas para el diagnóstico de las localizaciones extra intestinales aunque en ocasiones no son suficientes para descartar un absceso amebiano de uno bacteriano o de un quiste hidatídico. En el absceso amebiano sólo se aconseja drenar si su tamaño supera los 6 cm de diámetro por el riesgo de rotura. El diagnóstico definitivo se realiza por observación microscópica de los trofozoitos en el absceso y ocasionalmente en el esputo. El aspecto de "pasta de anchoa" del aspirado del absceso es bastante orientativo, pero sólo la observación de las amebas permite realizar el diagnóstico de certeza y éstas raramente se visualizan. La mayoría se encuentra en las paredes del absceso. Las pruebas serológicas son muy útiles para hacer un diagnóstico diferencial. Se emplean técnicas de inmunofluorescencia (IFI), enzimoimmunoensayo (EIA) o hemaglutinación indirecta (HAI). Son muy sensibles y específicas en localizaciones extraintestinales (95%). Los anticuerpos se detectan a partir de la primera semana del inicio de la enfermedad invasiva y pueden persistir alrededor de 10 años. En zonas endémicas, la serología, en persona con antecedentes de amebosis, no permite diferenciar una infección actual de una pasada.

Paludismo^{6,9-15}

La malaria severa, especialmente la producida por *Plasmodium falciparum* y en menor grado por *P. vivax* puede dar un síndrome de distrés respiratorio agudo. Se observa fundamentalmente en niños africanos y parece ser que la acidosis metabólica es la principal causa de los síntomas respiratorios, aunque también puede contribuir la bronquitis o neumonitis ocasionado por el secuestro de los hematíes parasitados (obstrucción microvascular) y la elevada respuesta inflama-

toria pulmonar (actividad fagocítica). La tos es el principal síntoma, aparece entre un 36-53% de los pacientes. También se puede observar obstrucción de los bronquiolos, mala ventilación, isquemia y edema pulmonar, ésta complicación se observa entre 2-5% de los pacientes infectados por *P. falciparum* y se asocia con una elevada parasitemia, malaria cerebral, insuficiencia renal, acidosis metabólica, coagulación vascular diseminada y sepsis bacteriana. En un 4-18% de los casos de malaria no complicada también se aprecia una alteración de la función pulmonar más o menos evidente. En otras ocasiones es el paludismo crónico, malaria hiperreactiva, el que ocasiona problemas respiratorios como consecuencia de la esplenomegalia y la anemia.

La visualización de *P. falciparum* o *P. vivax* en sangre periférica permite realizar el diagnóstico etiológico en la mayoría de ocasiones. También es posible realizar técnicas de detección de antígeno en sangre o, en parasitemias muy bajas, técnicas de PCR.

Otros protozoos⁶⁻¹⁵

La criptosporidiosis, toxoplasmosis y leishmaniosis son infecciones producidas por protozoos de amplia distribución geográfica cuya manifestación pulmonar sólo se observa en pacientes inmunodeprimidos.

La **criptosporidiosis** es una infección producida por un protozoo intracelular de localización intestinal y aunque es de distribución universal es más prevalente en las regiones tropicales. La contaminación es feco-oral y se realiza a través de los ooquistes eliminados por las heces.

La infección en pacientes inmunocompetentes es asintomática o cursa como una enteritis autolimitada (1-2 semanas). Es más frecuente en niños de corta edad (1-5 años) que conviven en guarderías o jardines infantiles. En pacientes inmunodeprimidos, especialmente en paciente infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+), la clínica es más severa y hay diarrea acuosa (3-6 litros/día), tiende a cronificarse o a ser muy persistente, hay pérdida de peso, astenia, deshidratación y desequilibrio electrolítico. Es en estos pacientes, con $CD4 < 200/mm^3$, donde se han descrito localizaciones extraintestinales, tales como la vesícula o el conducto biliar (colangitis), el páncreas (pancreatitis) y el tracto

respiratorio. Los síntomas respiratorios son inespecíficos y no suelen provocar disfunciones respiratorias graves. Pueden aparecer silbidos, fatiga respiratoria, ronquera y tos. También se han descrito laringotraqueitis y sinusitis.

El diagnóstico por imagen es difícil, la placa de tórax no es característica, puede ser normal o apreciarse ligeros infiltrados. El diagnóstico definitivo es microbiológico y se realiza por visualización microscópica de ooquistes en esputo, cepillado o lavado broncoalveolar. Se emplean tinciones especiales como el Ziehl-Neelsen modificado, carbolfucsina de Kinyoun o la auramina. La detección de antígeno por inmunofluorescencia es también una buena alternativa.

La **toxoplasmosis** es una protozosis producida por *Toxoplasma gondii* y es probablemente la infección protozoaria más frecuente en el hombre. Su distribución es universal encontrándose en una amplia gama de hospedadores vertebrados, entre ellos el hombre. Por vía digestiva la infección se puede adquirir por consumo de carne cruda o poco cocida de alguno de estos animales infectados, directamente por ingesta de ooquistes eliminados por las heces de los gatos o indirectamente a través de fómites, agua o alimentos contaminados por los ooquistes. La infección congénita es posible si la mujer adquiere la infección durante la gestación. Las donaciones de sangre, órganos o tejidos es otra posible fuente de contagio para el receptor.

En el huésped adulto inmunocompetente la primoinfección suele ser asintomática o dar un cuadro indefinido de linfadenopatía y/o mononucleosis sanguínea acompañado o no de fiebre ligera y exantema (10-20%). La enfermedad suele ser benigna y auto limitarse. En pacientes inmunodeficientes las manifestaciones de la toxoplasmosis se suponen secundarias a reactivaciones de una infección latente, a excepción del trasplante cardíaco donde la infección se originaría, en el receptor seronegativo, a partir de la reactivación de los quistes presente en el corazón transplantado. La toxoplasmosis pulmonar es excepcional en el adulto sano inmunocompetente y una complicación poco frecuente ($\sim 0,5\%$) en los pacientes inmunodeprimidos observándose fundamentalmente en SIDA con $CD4 < 100/mm^3$ y en pacientes con trasplante de médula ósea. Suele ser consecuencia de una reactivación de una infección latente. La afectación pulmonar sólo se ve en infecciones severas multiorgánicas. En trasplantes de

órganos sólidos esta localización es menos frecuente y si ocurre es en receptores seronegativos debido a una toxoplasmosis diseminada adquirida a partir del órgano de un donante seropositivo. Los síntomas son pocos específicos y puede aparecer tos no productiva, disnea y fiebre. Se han descrito casos de derrame pleural y neumotórax. En cuadros severos puede observarse una neumonía necrotizante. En estos casos la mortalidad es >90% en ausencia de tratamiento. En la toxoplasmosis congénita la afectación pulmonar sólo se observa en infecciones fetales graves y generalizadas.

La imagen pulmonar puede ser inespecífica o presentar un patrón de neumonía bilateral difusa, adenopatías bilaterales y a veces micronódulos. Cuando se observan infiltrados pulmonares bilaterales debe realizarse el diagnóstico diferencial con *Pneumocystis jiroveci*. En la neumonía necrotizante se observa la presencia de amplias zonas de necrosis en el parénquima.

El diagnóstico etiológico es difícil. Se confirma al observar microscópicamente el parásito (taquizoitos) tras tinción de Giemsa o tras cultivo celular (fibroblastos humanos: MRC5) o por detección del DNA de toxoplasma por técnicas de amplificación (PCR). Hoy en día es la técnica de mayor sensibilidad diagnóstica. La muestra que ofrece mayor rendimiento es el lavado bronco alveolar. En ocasiones el diagnóstico es histológico por autopsia. La serología es positiva, pero la persistencia de anticuerpos IgG de por vida no permite diferenciar una infección actual de una latente salvo que incrementen los títulos de anticuerpos. Además las reactivaciones suelen cursar en ausencia de IgM.

La leishmaniosis visceral producida por *Leishmania infantum* puede, en los pacientes con SIDA, diseminarse y afectar diversos órganos, a parte del bazo, hígado y médula ósea, siendo el pulmón uno de ellos. Es una localización poco frecuente pero si ocurre cursa como una neumonitis más o menos severa, indiferenciable con la producida por otros protozoos como toxoplasma o criptosporidio o microsporidios. El diagnóstico se confirma por la visualización de leishmanias en lavado bronco alveolar tras tinción de Giemsa. Como la rentabilidad es baja, la presencia de leishmanias en un aspirado o biopsia medular de un paciente inmunodeprimido con clínica respiratoria sin otra causa infecciosa es muy sugerente.

Infecciones pulmonares producidas por helmintos⁹⁻¹⁸

Los helmintos son parásitos multicelulares del reino animal que se dividen en dos grandes grupos: los platelmintos gusanos planos que incluye a los trematodos y a los cestodos y los nematelmintos o gusanos redondos. A parte de las trematodosis pulmonares (*Paragonimus westermani*) y de algunas cestodosis (hidatidosis y equinococosis) donde la larva puede invadir el pulmón, la mayoría de infecciones pulmonares por parásitos son debidas a helmintosis intestinales. En muchos de ellos hay un paso de las larvas por el pulmón, ya sea como consecuencia de su ciclo biológico, tal es el caso de *Ascaris*, uncinarias o strongiloides; o por migraciones erráticas como ocurre con las larvas migratorias de *Toxocara* y *Angiostrongylus*. Coincidiendo con el paso por el pulmón pueden darse cuadros pulmonares agudos que suelen ser autolimitados (síndrome de Loeffler) o más prolongados en función de la helmintosis en cuestión. La presencia de eosinofilia transitoria durante esta fase de migración, suele ser una constante. En el caso de las filariosis la eosinofilia es persistente debiéndose incluir en el diagnóstico diferencial de eosinofilia pulmonar tropical. En la tabla II se recogen los helmintos capaces de producir, en mayor o menor medida, afectación pulmonar. También se indica el tratamiento y su distribución geográfica⁹⁻¹².

Paragonimiasis⁹⁻¹⁶

La infección humana está producida por diversas especies de trematodos del género *Paragonimus* y es endémica en 48 países. *P. westermani*, de distribución asiática, es la especie que se observa con más frecuencia en el hombre. Hay otras especies menos importantes para el hombre como son *P. africanus* y *P. uterobilateralis* que se encuentran en África y *P. mexicanus* y *P. ecuadorensis* entre otras que se encuentran Centro y Sudamérica. Los hospedadores naturales son perros, gatos, cerdos y diversos animales silvestres que, juntamente con el hombre, actúan como reservorios. La forma adulta del trematodo vive en el pulmón del hospedador definitivo. Es un parásito con un ciclo complejo que requiere dos hospedadores intermediarios para completar el ciclo (caracoles de agua dulce y crustáceos). Los hospedadores definitivos

Helminthos	Clinica respiratoria	Grupo de riesgo Comentarios	Tratamiento	Distribución ¹
<i>Paragonimus westermani</i>	Bronquitis, abscesos pulmonares, eosinofilia pulmonar, fibrosis	Ingesta de crustáceos crudos en zonas endémicas	Praziquantel 25 mg/Kg/ 8 h oral, 3 d o Bithionol 30-50 mg/Kg a días alternos, 10-15 dosis	Extremo Oriente, Pacífico, India
<i>Echinococcus granulosus</i>	Hidatidosis pulmonar. Vómica. Nódulo pulmonar	Contacto con perros que han comido vísceras con hidátides, crudas o poco cocidas.	Exéresis quirúrgica. Se aconseja administrar Albendazol o Praziquantel antes (disminución de la presión quística) y después de la cirugía (evitar hidatidosis secundaria por diseminación)	Universal
<i>Schistosoma</i>	Hipertensión pulmonar, granulomas, fibrosis pulmonar, cor pulmonale	Estancia en zonas endémicas. Infección por <i>S haematobium</i> > <i>S mansoni</i> > <i>S japonicum</i>	Praziquantel 20 mg/Kg/12 h oral, 1 día	Restringida según especie: África, Oriente, Sudamérica
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Infiltrado pulmonar eosinófilo, síndrome de Loeffler	Niños > Adultos Muy frecuente en zonas sanitariamente deficientes	Mebendazol 100 mg/12 h oral, 3 d o Albendazol 400 mg (dosis única)	Universal
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Broncoespasmo, neumonía	Inmunodeprimidos. Síndrome de hiperinfestación	Ivermectina 200 Ìg/Kg/d, 2 d. En hiperinfestaciones 2 dosis más a los 15 d o Tiabendazol 25 mg/Kg/12 h oral, 3-5 d	Universal
<i>Toxocara canis</i> <i>Toxocara cati</i>	Bronquitis, asma, granuloma	Niños > Adultos. Larva migrans Infrecuente	Dietilcarbamicina 2mg/Kg/8 h , 7-10 d o Mebendazol 100-200 mg/12 h oral, 15 d	Universal
<i>Necator americanus</i> <i>Ancylostoma duodenale</i>	Asintomática, síndrome de Loeffler	Estancia en zonas endémicas. Infrecuente	Mebendazol 100 mg/12 h oral, 3 d o 500 mg en dosis única. En parasitaciones intensas repetir la dosis 1-2 s después	América, África Norte Africa, India
<i>Filarias</i>	Eosinofilia pulmonar tropical. Infiltrados, granulomas y nódulos	Estancia en zonas endémicas Infección por <i>W bancrofti</i> > <i>B malayi</i> . Excepcional infección por <i>D immitis</i> y <i>D repens</i>	Dietilcarbamicina 50 mg el primer día, 50 mg/12 h el segundo, 50 mg/8 h el tercer; 6 mg/Kg/d en 3 dosis los días 4-21 o Ivermectina 100-400 Ìg/ Kg en dosis única. Asociar corticoides/o antihistamínicos.	Restringida según especie. Regiones tropicales de África, Asia y América

Tabla II. . . Infecciones pulmonares producidas por helmintos. 1 Para ver la distribución detallada y actualizada consultar <http://www.cdc.gov/travel/diseases.htm>.

y entre ellos, el hombre, se infectan al ingerir crustáceos crudos o poco cocidos que contengan las formas larvianas infectivas (metacercarias). La metacercaria se desenquista en el duodeno, atraviesa la pared intestinal, llega al peritoneo, atraviesa activamente el diafragma, alcanza la cavidad torácica y finalmente al parénquima pulmonar donde madura y permanece. Este proceso migratorio dura entre 15 y 20 días, el parásito madura entre las 5 y 6 semanas y puede vivir unos 20 años. El adulto maduro es hermafrodita y pone huevos que, a través de los bronquiolos, pueden observarse en el esputo o en las heces por deglución de las secreciones respiratorias contaminado de este modo el agua.

Si bien pueden darse localizaciones extrapulmonares por migraciones ectópicas del trematodo (pared intestinal, hígado, aparato genitourinario, cerebro, etc), la paragonimiasis pulmonar es la presentación clínica más frecuente. La sintomatología dependerá de la densidad parasitaria. En general, la afectación pulmonar suele ser crónica pero a veces, en la fase aguda, puede aparecer tos, bronquitis y neumotórax. En la fase crónica se forman quistes rodeados por un infiltrado celular que da lugar a la formación de un tejido fibrótico que engloba tanto al adulto como a los huevos del parásito. La tos se cronifica. La hemoptisis, los infiltrados pulmonares y la eosinofilia pulmonar son hallazgos frecuentes. Los síntomas pueden progresar hacia bronconeumonías recurrentes, abscesos pulmonares con fibrosis y calcificación. Puede confundirse clínica y radiológicamente con una tuberculosis o una neumonía pero respetando los casquetes apicales.

El diagnóstico definitivo se realiza por el hallazgo de huevos operculados, de morfología característica, en esputo, LBA o en heces. La persona infectada puede eliminar huevos hasta 20 años después del inicio del cuadro si no se trata.

Equinococosis¹⁸

Hay varias especies de *Echinococcus* cuyas formas larvianas son capaces de producir infección humana: *E granulosus* agente etiológico de la hidatidosis o quiste hidatídico, *E multilocularis* agente causal de la equinococosis alveolar y *E vogeli* agente causal de la equinococosis poliquística americana. La prevalencia de *E granulosus* es la más elevada de las tres especies ya que se encuentra distribuida por los cinco conti-

entes, especialmente en zonas rurales y ganaderas (153 países) mientras que la distribución de *E multilocularis* queda confinada al hemisferio norte y Europa Central y la de *E vogeli* en Centro y Sudamérica. El perro, zorro (coyotes) y cánidos son, en general, los hospedadores definitivos al albergar el cestodo adulto en el intestino. La ingesta directa o indirecta de los huevos (hierbas, alimentos, agua contaminada, etc) por los hospedadores intermediarios, hervíboros, roedores, además del hombre, permite la liberación del embrión contenido en el huevo (oncosfera) que atraviesa la pared intestinal llegando a la circulación. Por vía portal llega al hígado (50-75%). Si lo atraviesa, por vía suprahepática, se disemina siendo el pulmón la segunda localización en frecuencia (15-30%). Allí la larva se desarrolla alcanzando aproximadamente 1cm de diámetro a los cinco años y dando lugar, cuando se trata de una infección por *E granulosus*, a la hidatidosis o quiste hidatídico caracterizada por la formación de quistes esféricos, de pared gruesa y uniloculares. En el caso de *E multilocularis* la infección, conocida como equinococosis alveolar o multilocular, se caracteriza por la presencia de numerosos quistes de aspecto de masas sólidas al no estar delimitados por una pared quística gruesa. Estos quistes multivesiculares pueden provocar metástasis y extenderse en diversas localizaciones a partir del hígado llegando al pulmón, cerebro y bazo. La infección por larva de *E vogeli* causa la equinocosis poliquística de características intermedias entre las formas alveolares y uniloculares. La localización primaria suele ser la hepática pero, por contigüidad, rápidamente invade la cavidad abdominal y otros órganos implicando al pulmón en el 15% de los casos. La infección se caracteriza por la presencia de una masa de aspecto tumoral constituida por múltiples quistes y que debe plantearse el diagnóstico diferencial con un proceso neoplásico maligno.

Las tres infecciones pueden ser asintomáticas durante años. La clínica dependerá del órgano afectado, el tamaño o tamaños del quiste/es así como del número. La hidatidosis pulmonar cuando el quiste es hialino, sin microfisuras, puede ser asintomática o aparecer una ligera tos, hemoptisis, bronquitis o irritación pleural. A veces es un hallazgo casual después de una exploración radiológica. Cuando el quiste se rompe o fistuliza y se abre al árbol bronquial aparece la vómitica hidatídica o expulsión del contenido de la hidátide. Puede provocar fiebre, urticaria o incluso un choque anafiláctico.

El diagnóstico por imagen suele ser de gran valor y en concreto, la radiología en la hidatidosis pulmonar permite diferenciar entre un quiste hialino, la cavidad residual de un quiste roto o la retención de las membranas después de la expulsión del contenido quístico. A veces las viejas retenciones de membranas pueden dar la imagen de un nódulo pulmonar solitario difícil de distinguir del nódulo canceroso.

El diagnóstico microbiológico directo sólo puede realizarse a través de material quirúrgico obtenido al extirpar el quiste o a partir de una vómita al observar restos parasitarios en el material. La serología es una alternativa diagnóstica aunque si el quiste mantiene íntegras las membranas puede ser que ésta sea negativa o débil como ocurre con los quistes calcificados. Por otro lado, existen muchas reacciones cruzadas entre las diferentes especies por el gran número de antígenos compartidos y los anticuerpos se detectan durante muchos años >10 años, incluso después de una intervención quirúrgica por lo que en las equinocosis secundarias es de poco valor.

Ascaridiosis^{9-15, 17}

Ascaris lumbricoides es el nemátodo parásito intestinal de mayor tamaño capaz de parasitar al hombre, las hembras pueden llegar a los 40 cm de longitud. Es de distribución universal, se estima que parasita a una cuarta parte la población no obstante, su prevalencia es muy distinta siendo muy frecuente en zonas tropicales de condiciones sanitarias deficientes. La infección se adquiere mediante la ingesta de huevos maduros por vía feco oral directa o a partir de alimentos o aguas contaminadas por excretas humanas. En el duodeno eclosionan las larvas (L2), penetran en la pared intestinal y, vía hemática o linfática, pasan al hígado, corazón y entre los 9 y 12 días después de la ingesta de los huevos, llegan al pulmón. Rompen el capilar pulmonar que las contienen (L3), pasan a los alvéolos, ascienden por los bronquiolos, la tráquea y llegan a la epiglotis (L4) donde son deglutidas. De allí van al esófago, estómago y finalmente al intestino delgado. Después de haber completado sus mudas larvarias durante esta migración se desarrolla el adulto. La maduración y fecundación de las hembras permitirá la oviposición (de entre 200.000 a 240.000 huevos por día) alrededor de los 2 meses después de la deglución de los huevos.

Si el parasitismo es bajo, la ascariidosis no suele producir síntomas, pero si es elevado, entre los 4-15 días después de la infección, puede aparecer sintomatología respiratoria como consecuencia del paso de las larvas a través de los pulmones. Se caracteriza por tos, disnea, a veces hemoptisis y puede aparecer fiebre. En esta fase puede aparecer eosinofilia (síndrome de Loeffler). Éstos síntomas agudos suelen ser autolimitados y suelen desaparecer en 5-10 días. Las personas sensibilizadas pueden sufrir ataques de asma que pueden mantenerse hasta que no se eliminen los vermes adultos. Cuando el número de adultos es muy alto es habitual la distensión abdominal, vómitos y puede darse obstrucción intestinal. En ocasiones aparecen localizaciones ectópicas como consecuencia de la migración errante de algún que otro adulto pudiendo llegar al páncreas, conductos biliares, hígado o incluso vías respiratorias.

Radiológicamente pueden observarse infiltrados migratorios autolimitados (neumonía eosinófila.). El diagnóstico confirmatorio es microbiológico y, aunque en ocasiones los gusanos adultos son expulsados espontáneamente, el diagnóstico habitual de la ascariidosis es el hallazgo de huevos en heces. En la fase de migración pulmonar pueden hallarse de forma casual larvas en el esputo o aspirado gástrico.

Estrongiloidosis^{9-15,17}

Es una infección producida por *Strongyloides stercoralis*, nematelminto parásito humano, de áreas tropicales y subtropicales. Presenta un ciclo muy complejo incluyendo formas de vida libre. La infección tiene lugar por la penetración a través de la piel de la larva infectante (filariforme) que es transportada, a través de la circulación, hasta los pulmones, penetra en los alvéolos y por el árbol bronquial llega a la faringe, es deglutida y finalmente llega al intestino delgado donde se desarrollará a forma adulta. La hembra pone huevos embrionados (larva rhabditiforme) que se eliminan por las heces. En ocasiones la larva rhabditiforme (L1) puede mudar a L3 en el mismo intestino (autoinfestación endógena) y penetrar a través de la mucosa intestinal o desarrollarse en los márgenes perianales, en cuyo caso la penetración transcutánea permite la autoinfestación exógena. En ambos casos, por vía hematogena, las sucesivas mudas de las larvas que tendrán lugar durante el proceso migratorio, darán paso final-

mente a los adultos de localización intestinal. La autoinfección explica el hecho de que la estrogiloidosis contraída pueda persistir durante muchos años aunque no se esté en área endémica (de hasta 30 o más años). Las hiperinfecciones se observan especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

La infección intestinal suele ser asintomática, cuando hay clínica puede aparecer dolor intestinal y diarrea. En ocasiones, la eosinofilia puede ser la única pista para orientar el diagnóstico. Los síntomas pulmonares son consecuencia del paso de las larvas por el pulmón. En las hiperinfecciones masivas los cuadros pulmonares e intestinales son graves y suele aparecer fiebre, disnea, respiración sibilante, tos y debilidad. Es en la migración larvaria transpulmonar cuando se pueden producir accesos de tos seca, irritación faríngea, disnea, sibilancias y hemoptisis. La neumonía puede ser cavitada o no y, a veces asociadas a sepsis como consecuencia a infecciones secundarias por bacilos gramnegativos vehiculados por la larva cuando atraviesa la pared intestinal. La diseminación masiva por estrogiloides se considera una infección oportunista ya que se observa en pacientes con sus defensas disminuidas y en estos casos la eosinofilia puede estar ausente. Algunos pacientes con estrogiloidosis crónica experimentan episodios recurrentes de fiebre y neumonitis, crisis asmáticas o disnea por enfermedad restrictiva pulmonar. En personas hipersensibilizadas, cuando las larvas circulan por el tejido dérmico y debido a una reacción alérgica, puede aparecer una dermatitis y el síndrome de larva *currens* caracterizado por la presencia de lesiones eritematosas que progresan muy rápidamente, varios centímetros a la hora, y que se visualizan por ser muy urticariantes a su paso.

El hallazgo de larvas de morfología característica en las heces o, en la estrogiloidosis diseminada, en el esputo o LBA permite confirmar el diagnóstico. En ocasiones, el número de larvas es muy bajo y se requieren hacer técnicas de concentración en heces u obtener un aspirado duodenal. Excepcionalmente el diagnóstico puede hacerse por histología a través de una biopsia intestinal.

Otros helmintos⁹⁻¹⁸

Además de *Ascaris* y *Strongyloides*, hay otros helmintos como *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, conocidos como uncinarias, cuyas larvas, cuando pasan por el

pulmón, pueden dar un cuadro respiratorio superponible al de la ascariasis, aunque suele ser más benigno por ser de menor tamaño. El diagnóstico se realiza por observación de huevos de uncinarias en las heces.

En el caso de los esquistosomas y, a pesar de que el proceso migratorio de las larvas que han penetrado en la piel también pueden dar sintomatología respiratoria ésta es benigna. En la esquistosomosis y más frecuentemente la producida por *S. haematobium*, la enfermedad pulmonar se produce, en la mayoría de las ocasiones, por la presencia de huevos (los adultos son hemáticos) que han sido arrastrados hasta las arteriolas pulmonares. Se pueden formar granulomas que conducen a un cuadro de hipertensión pulmonar. Cuando se produce fibrosis pulmonar la disnea de esfuerzo, tos y hemoptisis son síntomas que aparecen con frecuencia. La dilatación de las arterias pulmonares y el aumento de tamaño del ventrículo derecho pueden demostrarse por radiografía y hay signos electrocardiográficos de una deformación e hipertrofia ventricular derecha. En la esquistosomosis crónica son los huevos embolizados, los que producen la mayoría de los cambios patológicos que se observan. El diagnóstico en la fase aguda se realiza observando los huevos en la orina, sin embargo, en la fase crónica, es frecuente no encontrar huevos. En estos casos la serología se mantiene positiva.

Algunos nematodos propios de animales pueden infectar al hombre si accidentalmente ingiere los huevos maduros. Cuando las larvas eclosionan, como el hombre no es el hospedador natural, no pueden completar su ciclo y, las larvas, realizan un proceso migratorio por diversos tejidos (larvas migrans) hasta que mueren ante la incapacidad de alcanzar la forma adulta. Al morir forman granulomas. Si llegan al pulmón puede aparecer tos, bronquitis, asma o incluso neumonía. En sangre se detecta eosinofilia. La radiología torácica muestra un infiltrado pulmonar focal o difuso que suele ser transitorio. Las especies más implicadas en este cuadro son *Toxocara canis* y *T. cati*. El diagnóstico se basa en la clínica y la serología ya que la observación de la larva es excepcional.

Hay un conjunto de nematodos del sistema linfático o circulatorio y tejidos, de transmisión vectorial y de distribución tropical y subtropical, conocidas globalmente como filarias y que se caracterizan por ser las hembras vivíparas y parir larvas denominadas microfilarias. Las filariosis pueden producir

afectación pulmonar, siendo la eosinofilia pulmonar o tropical la más característica. De entre las diferentes especies capaces de infectar al hombre, las filarias linfáticas producidas por *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi* son las más frecuentemente implicadas. Es un síndrome caracterizado por la eosinofilia persistente, tos y respiración dificultosa. No aparecen microfilarias en sangre periférica por estar principalmente en los capilares y pequeños vaso de los pulmones. Es el resultado de una hipereacción frente a las microfilarias. En la fase aguda, las microfilarias son destruidas produciéndose infiltrados pulmonares transitorios, granulomas y nódulos pulmonares que pueden visualizarse por radiografía. En la fase crónica, aparece fibrosis pulmonar. La hipereosinofilia, la serología positiva y la respuesta a la dietilcarbamicina (DEC) es la forma habitual de realizar el diagnóstico. *Dirofilaria immitis* y *D repens*, filarias de perros y gatos, pueden esporádicamente infectar al hombre. Los pulmones y el corazón son los dos órganos más afectados. Se han descrito nódulos pulmonares aislados como consecuencia de la muerte del nematodo cuando emigra al pulmón así como infarto pulmonar como efecto secundario de la presencia de la filaria en la arteria pulmonar. El diagnóstico es por resección quirúrgica.

BIBLIOGRAFIA

1. Rojo Marcos G, Cuadros González J, Arranz Caso A. Enfermedades infecciosas importadas en España. Med Clin (Barc) 2008, 131:540-50.
2. Gluckman SJ . Acute respiratory infections in a recently arrived traveler to your part of the world. Chest 2008, 134:163-71.
3. Moshal KL, Novelli V. Exotic pulmonary infections. Paediatr Respir Rev 2000, 1:156-64.
4. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, Keystone JS, Pandey P, Cetron MS, for the GeoSentinel Surveillance Network . Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med 2006, 354:119-30.
5. Velasco, M V. Patología respiratoria importada: parasitosis. An Pediatr (Barc)2005; 62 (Supl 1):18-26.
6. Anstey NM, Jacups SP, Cain T, Pearson T, ZiesingPJ, Fisher DA, et al. Pulmonary manifestations of uncomplicated falciparum and vivax malaria: cough, small airways obstruction, impaired gas transfer, and increased pulmonary phagocytic activity. J Infect Dis. 2002, 185: 1326-1334.
7. Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar, M et al. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guinea. J Clin Microbiol. 2002, 40(11): 4037-4044.
8. Ashford, RW. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. Inter J Parasitol. 2000, 30: 1269-1281.
9. Cubillo JM, Ruiz de Oña, JM. Infecciones pulmonares por hongos, parásitos y protozoos. En Manual de neumología y cirugía torácica, vol 2. Editores Médicos SA. Madrid. 1998.
10. Mandell G L, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. 5ª ed. Churchill Livingstone, USA 2000.
11. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC, editores. Manual of Clinical Microbiology . 8ª ed. ASM Press. Washington DC. 2003.
12. Drugs for Parasitic Infections. The Medical Letter on Drugs and therapeutics 2008. URL: <http://www.medletter.com>
13. Garcia, LS. Practical guide to diagnostic parasitology. ASM Press. Washington DC. 1999.
14. Gállego J. Manual de Parasitología. Morfología y biología de los parásitos de interés sanitario. Barcelona: Edicions Universitat de Barcelona. 2003.
15. Parasites and Health. En Laboratory identification of parasites of public health concern : <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/>
16. Shah MK. Human pulmonary dirofilariasis: Review of the literature. South Med J. 1999, 92(3):276-279.
17. Saukkonen JJ. Pulmonary eosinophilia. 2004. En eMedicine instant access to the minds of medicine: <http://www.emedicine.com/med/>
18. Pérez M, Folqué, E. Hidatidosis pulmonar. En Manual de neumología y cirugía torácica, vol 2. Editores Médicos SA. Madrid. 1998.

Evaluación preoperatoria en la cirugía de resección pulmonar en el cáncer de pulmón

NURIA MARINA MALANDA, JUAN B. GÁLDIZ ITÚRRI

Laboratorio de Exploración Funcional
Servicio de Neumología, Hospital de Cruces

Plaza de Cruces s/n
48903 Cruces-Barakaldo
Vizcaya

e-mail: juanbautista.galdiziturri@osakidetza.net

RESUMEN

En la actualidad la cirugía, en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón, es la mejor opción terapéutica y puede conllevar la curación de la enfermedad. Sin embargo, decidir si el paciente puede ser sometido a una resección pulmonar, implica una evaluación funcional previa al tratarse de una cirugía mayor, debiéndose individualizar cada caso dados los riesgos intra- y post-operatorios que conlleva.

En las siguientes líneas expondremos las pruebas de función pulmonar, que deben realizarse en estos pacientes, según las guías internacionales. Así mismo, mencionaremos brevemente nuevas técnicas de estudio que, en la actualidad, se están evaluando para su utilización en este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: cáncer de pulmón, cirugía de resección pulmonar, pruebas de función respiratoria, riesgo operatorio.

Introducción

La resección pulmonar es, en determinados pacientes, el tratamiento de elección para el carcinoma broncogénico, pero no debe olvidarse que se trata de una cirugía mayor, con riesgos, sobre todo en los pacientes con enfermedad pulmonar previa. Éste hecho no es infrecuente en los enfermos de cáncer, ya que muchos de ellos son o han sido fumadores y padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Por todo ello, es importante conocer en detalle la rutina de pruebas a realizar en un paciente, previamente a una resección pulmonar. Todos los pacientes deben tener una evaluación de función pulmonar previa a la cirugía y se considera que la espirometría debe ser una prueba imprescindible en dicho estudio. Además, debemos reseñar que, no sólo los resultados de las pruebas realizadas definen el riesgo del paciente; también existen otros factores como la edad, aunque ésta no es una variable que por sí sola permita decidir sobre

la operabilidad¹. En muchas ocasiones, una edad avanzada hace desaconsejable la realización de la neumonectomía o la lobectomía ampliada. Asimismo, no se aconseja la intervención quirúrgica en aquellos pacientes con un índice ECOG-WHO mayor o igual a 2, o un Karnofsky menor o igual a 50%, y tampoco en pacientes cuya comorbilidad implique un pronóstico peor que el previsto sin tratamiento quirúrgico. Es aconsejable que la evaluación preoperatoria, de todo paciente con indicación quirúrgica, deba realizarla un equipo multidisciplinar que incluya al neumólogo, el cirujano y el oncólogo. Otros aspectos, como el tipo de cirugía a realizar, el abordaje quirúrgico, la técnica anestésica y los cuidados postoperatorios, con mención especial a la analgesia postoperatoria, juegan también un papel muy importante en las complicaciones intra y postoperatorias.

Evaluación preoperatoria

En los últimos años se han publicado diferentes guías y trabajos²⁻⁹ que orientan sobre la realización del estudio prequirúrgico de los pacientes que van a someterse a cirugía de cáncer de pulmón. La British Thoracic Society (BTS)⁸ ofrece un algoritmo (figura 1), similar al de otras guías internacionales y nacionales, que indica los distintos pasos a seguir ante un paciente candidato a cirugía de resección pulmonar. De manera general, en el esquema propuesto por la BTS puede observarse que la primera prueba a realizar en estos pacientes es la espirometría. Si el FEV1 presenta un valor absoluto superior a 1,5 litros, en el caso de que la cirugía propuesta sea una lobectomía, o de 2 litros en caso de posible neumonectomía, se acepta que el paciente puede ir a la resección pulmonar sin necesidad de realizar pruebas complementarias. Pero si los valores son menores a los descritos, se deberá ampliar el estudio con una gammagrafía de ventilación/perfusión, para poder calcular el FEV1 postoperatorio predicho (FEV1 pop), en función de la técnica quirúrgica a realizar. Si el FEV1 pop, calculado con la gammagrafía es superior al 40% el paciente puede someterse a cirugía sin más estudios complementarios, pero si es inferior a este valor, el estudio debe completarse con la determinación de la Capacidad de Difusión o Transferencia del CO (T_LCO). En algunos algoritmos se incluye asimismo la medición del consumo de oxígeno máximo (VO_2 max). Este parámetro se

obtiene habitualmente realizando una prueba de esfuerzo, la ergometría. Pero, dado que no es una prueba disponible en muchos centros, en el algoritmo de la BTS se recomienda la realización de una prueba de marcha en lanzadera (shuttle test)⁸. Ésta no precisa de equipo complejo y puede realizarse tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario. Si el resultado es menor a 25 paseos (10 metros cada paseo) o el paciente sufre una desaturación de más de un 4% durante la marcha, es desestimado para cirugía. Por el contrario, si el resultado es mayor a 25 paseos o la desaturación es inferior al 4%, deberá realizarse la prueba de esfuerzo para obtener el consumo máximo de oxígeno. Si se obtiene un valor de VO_2 max menor a 15 ml/kg/min el paciente debe ser desestimado para cirugía, pero si dicho valor es superior a 15 ml/kg/min, el paciente puede ser considerado candidato a la resección pulmonar.

En las siguientes líneas detallaremos las diferentes pruebas a realizar para una evaluación prequirúrgica correcta.

Espirometría:

Como se ha comentado antes, todo paciente que va a someterse a cirugía de resección pulmonar debe realizar una espirometría preoperatoria. El FEV1 es el dato imprescindible para la evaluación prequirúrgica, pues es el más fiable para la identificación de pacientes con alto riesgo quirúrgico. La espirometría debe realizarse con el paciente en condiciones clínicas estables y tras tratamiento broncodilatador, para conocer cuál es su mejor FEV1 posible. Si el paciente presenta un valor inferior a 2 litros, en caso de neumonectomía, o 1,5 litros, en caso de lobectomía, deberá completarse el estudio con otras técnicas. No se necesitarán pruebas adicionales con valores mayores a los nombrados, siempre que se haya excluido la existencia de enfermedad intersticial o de disnea desproporcionada^{2,8}.

Aunque en la mayoría de los algoritmos se utiliza el FEV1 en valor absoluto, algunos autores recomiendan la utilización del valor porcentual (respecto del teórico de referencia). Así, Win T.⁶ estudió 110 pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar y encontraron mejor correlación de las complicaciones postoperatorias halladas con el valor porcentual que con el valor absoluto del FEV1. Por ello, consideran que el valor porcentual aporta mayor informa-

ción que el valor absoluto, sobre todo en el grupo de mujeres. Algo no observado ya antes pues, muchos de los trabajos previos se realizaron, principalmente, en hombres

Difusión:

La medida de la T_LCO se considera una prueba cada vez más rutinaria para predecir las complicaciones en este tipo de cirugía. Autores como Wang J. y Abboud R.¹⁰ concluyen que el estudio de la difusión es un excelente predictor de complicaciones en este tipo de cirugía. La T_LCO no es una prueba de rutina para el estudio de la evaluación preoperatoria, aunque se considera importante realizarla cuando existen indicios de patología pulmonar intersticial en una prueba de imagen o disnea durante el esfuerzo, incluso con un FEV1 adecuado.

Consideramos que un valor de la TLCO inferior a 60% es indicativo de inoperabilidad para neumonectomía y si es menor del 50% para lobectomía, lo que obligaría a realizar otras pruebas antes de rechazar al paciente para la cirugía².

Gasometría arterial y/o Saturación de Oxígeno:

Debería considerarse como un análisis de rutina en un paciente que va a ser sometido a cirugía de resección pulmonar. Una saturación de oxígeno durante la exploración prequirúrgica menor de 90% o una $PaO_2 < 50-60$ mmHg se ha asociado con un incremento del riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias e, incluso, puede suponer la contraindicación de la cirugía. Ante valores como estos, independientemente del FEV1, se recomienda realizar una prueba de esfuerzo y observar la respuesta de la saturación de oxígeno durante la prueba. Si la saturación disminuye aún más, la cirugía se considera contraindicada. Por el contrario, si se mantiene o aumenta, se considera operable aunque con alto riesgo².

La hipercapnia ($PaCO_2 > 45$ mmHg) se asocia con problemas postoperatorios importantes. Ante un paciente con hipercapnia mantenida, debe pensarse en enfermedad respiratoria crónica evolucionada, por lo que debemos someter al paciente a una prueba de ejercicio. Históricamente se ha considerado la hipercapnia como un criterio de exclusión, aunque en la actualidad no se incluye, como parámetro único, en las guías de evaluación preoperatoria.

Gammagrafía Ventilación/Perfusión:

La gammagrafía de ventilación/perfusión, es una prueba, que se realiza en el servicio de medicina nuclear, lo que limita su utilización de forma generalizada. Proporciona información a través de imágenes que permiten cuantificar, tanto la circulación como la ventilación pulmonar. Teniendo en cuenta el FEV1 previo a la cirugía y mediante ecuaciones sencillas, puede predecirse el FEV1 que presentará el paciente tras la cirugía programada. Se acepta que esta prueba presenta una correlación alta, aunque

el valor de ésta puede variar entre 0.58 y 0.91, según la referencia, al comparar el valor del FEV1 pop calculado por la gammagrafía con el FEV1 postoperatorio real, obtenido por la espirometría¹¹⁻¹⁸.

En la actualidad no hay pruebas claras sobre si es más exacto utilizar sólo la ventilación, la perfusión o su combinación. Varios trabajos sugieren que la gammagrafía de ventilación ofrece mejor correlación que la de perfusión: 0.7 vs 0.58 en el trabajo de Win T. et al¹²; y 0,74 vs 0,70 en el trabajo de Ladurie ML. et al¹⁹ Pero, hoy en día, el estudio gammagráfico de la distribución de la perfusión es el más empleado en la estimación de la función pulmonar postquirúrgica. Esta técnica presenta ciertas limitaciones en la predicción cuando la proporción de perfusión en el pulmón neoplásico es baja, ya que tiende a sobreestimar el valor postoperatorio previsto^{12,17}. Además, la correlación entre el tipo de cirugía programado y el realizado no es exacta, dado que la repartición de segmentos pulmonares no es equivalente a la distribución anatómica de los lóbulos pulmonares, lo que aumenta el grado de inexactitud en el cálculo del FEV1 pop.

Hoy en día, se sugiere que un FEV1 pop $< 40\%$, calculado con la gammagrafía de ventilación/perfusión, indica un alto riesgo durante la intervención quirúrgica y de complicaciones cardiopulmonares, por lo que en estos pacientes la evaluación debería completarse con la realización de una prueba de esfuerzo. Asimismo, un FEV1 pop $< 30\%$ indica un riesgo muy alto de complicaciones durante la intervención y el postoperatorio, por lo que en estos pacientes se deberían optar por otras opciones terapéuticas. Si, por el contrario, la gammagrafía predice un FEV1 pop $> 40\%$ el paciente podría someterse a cirugía.

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar:

Puede aportar una información muy útil en pacientes con riesgo moderado o grave para la resección pulmonar. Cuando el FEV1 postquirúrgico predicho por la gammagrafía ventilación/perfusión < 40%, el estudio debería incluir obligadamente una prueba de esfuerzo para completar la evaluación del riesgo.

Esta prueba evalúa el consumo de oxígeno (VO₂), parámetro que orienta sobre la reserva funcional del paciente. Se puede asumir que los pulmones responden al ejercicio aumentando la ventilación, el consumo de oxígeno, la eliminación de dióxido de carbono y el flujo sanguíneo, de manera similar a lo que sucede durante la intervención quirúrgica. Diferentes autores^{5,20} han correlacionado el VO₂ max con la mortalidad postoperatoria.

En la actualidad se acepta que un valor del VO₂ max < 15 ml/kg/min o una desaturación durante la prueba mayor de

4% indica un alto riesgo para la cirugía, dada la alta frecuencia de complicaciones cardiopulmonares postoperatorias, por lo que deberían considerarse opciones terapéuticas no quirúrgicas. Si, por el contrario, el resultado de VO₂ max hallado con la prueba de esfuerzo es superior a 15 ml/kg/min, el paciente puede considerarse candidato a cirugía^{2,8}.

Prueba de lanzadera ,(Shuttle test):

Esta prueba se encuentra incluida en la normativa de la guía de la "British Thoracic Society"⁸ ya que en muchos centros no se dispone de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar con cicloergómetro o tapiz. En nuestro medio, no es una prueba habitual, por lo que no se incluye en los algoritmos de nuestras sociedades científicas.

Se trata de una prueba de carga incremental para evaluar la tolerancia al esfuerzo en pacientes con patología respiratoria y su resultado, expresado como consumo de oxígeno má-

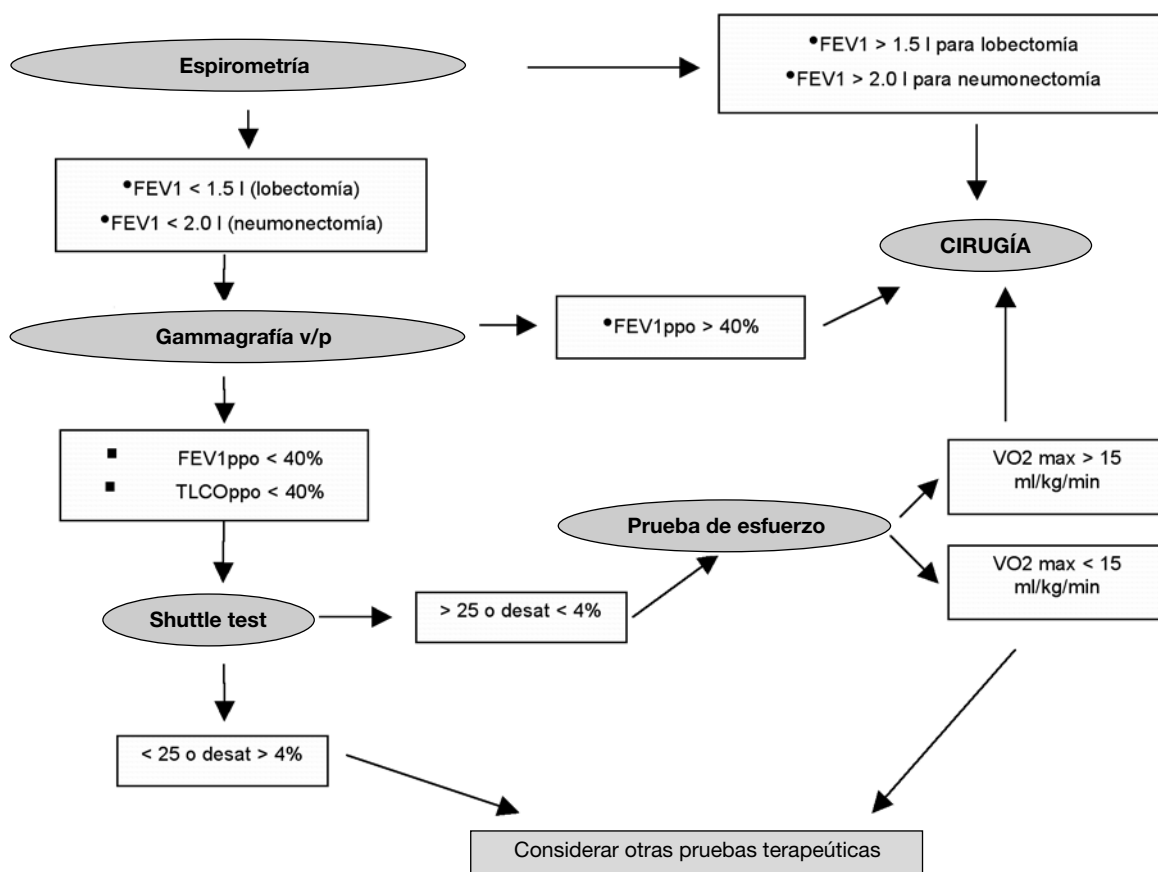


Figura 1. . Algoritmo de la evaluación prequirúrgica de pacientes con cáncer de pulmón.⁸

ximo, se asemeja al obtenido por la ergometría. Es una de las opciones más accesibles y de menor coste económico para evaluar la limitación al esfuerzo. Durante la prueba el paciente tiene que aumentar su velocidad de marcha según una señal acústica. La distancia total recorrida se mide en función de cuantas veces es capaz de recorrer la distancia entre dos conos o marcas separados entre sí por 10 metros.

Si la distancia recorrida por el paciente es menor de 250 metros (25 idas y vueltas) en 2 pruebas o se le observa una desaturación > 4% durante el ejercicio, se concluye que el paciente presenta un alto riesgo para la cirugía^{8,9}, por lo que deben considerarse otras opciones terapéuticas. Autores, como Win T. et al.²¹ sugieren que una distancia recorrida mayor de 400 metros hace innecesarias otras pruebas para hallar el consumo de oxígeno máximo, considerando al paciente apto para la cirugía, lo que haría que la evaluación pudiera realizarse en un medio extrahospitalario.

Prueba de subir escaleras y prueba de marcha de 6 minutos:

Ambas técnicas no están estandarizadas ni incluidas en ninguna guía pero aparecen en el trabajo de Beckles M.⁹ como opciones a la hora de evaluar el consumo de oxígeno en un centro que no esté dotado de prueba de esfuerzo. En la prueba de subir escaleras se considera que un paciente puede ser candidato para lobectomía cuando es capaz de subir 3 pisos de escaleras sin detenerse. Para neumonectomía, los pacientes, deben ser capaces de subir 5 pisos. Se considera que hay una correlación de FEV1 1.7 litros para subir 3 pisos de escaleras y 2 litros para 5. La duración de la prueba, la velocidad en el ascenso, la altura del escalón, el criterio de parar y el número de escalones por piso no están determinados. Sin embargo, en términos generales, los pacientes capaces de subir 5 pisos tienen un VO₂ max de 20 ml/kg/min y los que no son capaces, de 10 ml/kg/min.

La prueba de marcha de 6 minutos, muy común en nuestro medio, consiste en que el paciente recorra la mayor distancia posible en 6 minutos. Se trata de una prueba muy estandarizada. Sin embargo, al igual que la anterior, se trata de una prueba no definida para el estudio prequirúrgico del cáncer de pulmón.

Nuevas técnicas en la evaluación preoperatoria en el cáncer de pulmón

En la actualidad están surgiendo nuevas técnicas para la evaluación preoperatoria del paciente con riesgo quirúrgico. Estas técnicas en general son complejas y costosas. Además, algunas de ellas están poco difundidas en nuestro medio. Todas ellas tienen como objeto la predicción del FEV1 pop.

MRI (Magnetic Resonance Imaging):

Las indicaciones de esta prueba, en cuanto a la evaluación prequirúrgica del cáncer de pulmón, se han limitado al estudio de la invasión mediastínica, cuello, pared torácica o diafragma cuando existen dudas de operabilidad con el TAC. Esta técnica, asimismo, es capaz de proporcionar imágenes de perfusión dinámica pulmonar. Permite calcular el flujo sanguíneo regional, con lo que podemos hallar el FEV1 pop. Conlleva la inyección de contraste, como el gadolinio, pero no produce radiación. La imagen se obtiene de forma más rápida que en el TC. Habitualmente evalúa la perfusión pulmonar con la inyección del contraste, pero también es posible evaluar la ventilación con el uso de helio hiperpolarizado.

Onho Y. y colaboradores²² estudiaron 60 pacientes evaluados con gammagrafía ventilación/perfusión, MRI y FEV1 pre y postoperatorio. Según estos autores, la correlación entre el FEV1 hallado por espirometría de forma postoperatoria y el FEV1 pop hallado por MRI fue de 0.93, mejor que la hallada entre el FEV1 post-intervención y el FEV1 pop por gammagrafía que fue de 0.89.

Revisando otros trabajos^{18,22} en los que se utilizó esta técnica, la correlación varía desde 0,65 a 0,93, comparando el FEV1 real postoperatorio con el FEV1 pop hallado por MRI. Su ventaja es la ausencia de radiación, pero no es una técnica de uso habitual en el estudio del cáncer de pulmón, en lo que respecta a la evaluación del estadio, y no está disponible en muchos los centros.

Tomografía computarizada (TC):

La Tomografía Axial Computerizada evalúa, de forma cuantitativa, la función pulmonar, tanto la perfusión como la ventilación. Además, puede evaluar la función cardiaca al

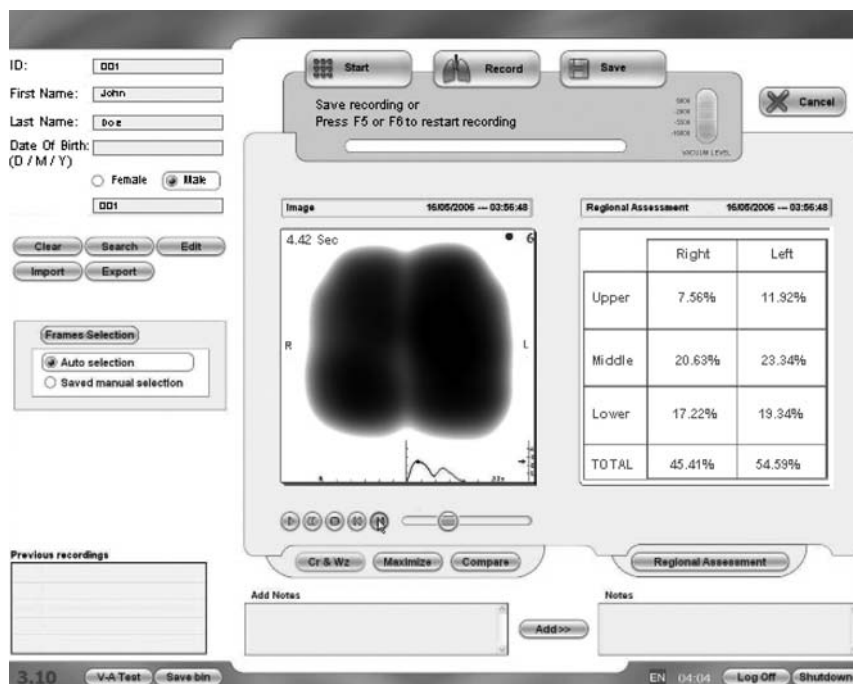


Figura 2. Cuantificación del FEV1pop según VRI (software)

mismo tiempo. Con la evaluación de la función pulmonar podemos hallar el FEV1 pop. Conlleva radiación y contraste. Para la evaluación de la ventilación y/o perfusión se utiliza habitualmente el xenón radiactivo. Bolliger C.²³ obtiene una correlación de 0.91 entre el FEV1 postoperatorio real y el FEV1 pop obtenido por la TC cuantitativa. En relación con la gammagrafía de ventilación/perfusión, en el mismo estudio, los autores obtenían una correlación de 0.92 al comparar el FEV1 postoperatorio real y FEV1 pop obtenido por gammagrafía.

Otros autores^{13,18} encuentran correlaciones del 0,57 al 0,91 entre el valor del FEV1 obtenido por esta técnica y el FEV1 pop espirométrico. La principal ventaja de esta técnica es que la TC se puede considerar como una técnica rutinaria en todo paciente ante la sospecha de carcinoma pulmonar, tanto para el diagnóstico como para evaluar el estadiaje. Sin embargo, conlleva radiación y requiere un tipo de tomógrafo no disponible en todos los centros.

SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography):

Es una técnica de imagen de medicina nuclear que ofrece datos referentes tanto a la perfusión como a la ventilación

pulmonar, obteniéndose imágenes en 3 dimensiones. Conlleva la administración de un radiofármaco y radiación. Mineo¹⁷ consiguió una correlación de 0.85 comparando el FEV1 hallado tras la cirugía y el FEV1 pop obtenido con esta técnica. Otros autores^{17,18} encuentran correlaciones entre 0,83 y 0,85 entre el SPECT y el FEV1 postoperatorio real. Conlleva radiación y es una técnica que no se encuentra dentro del estudio prequirúrgico habitual del paciente que va a ser sometido a cirugía de cáncer de pulmón.

VRI (vibration response imaging):

Es una nueva técnica sencilla, no invasiva y que no emite radiación, que capta las vibraciones producidas durante la respiración a lo largo de la vía aérea, creando imágenes dinámicas de cada pulmón y dando información de los pulmones por

segmentos. Las señales son convertidas en porcentajes según la contribución de cada segmento en la respiración. Mediante un software, conociendo el FEV1 prequirúrgico y la cirugía programada, se obtiene el FEV1 pop. (Figura 2)²⁵.

Según el trabajo de nuestro grupo²⁴, que estudió 58 pacientes sometidos a cirugía de resección quirúrgica por cáncer de pulmón, tanto lobectomía como neumonectomía, la correlación hallada entre el FEV1 pop según esta nueva técnica y el FEV1 real postoperatorio espirométrico, fue de 0.834L para el FEV1 en valor absoluto y de 0.865 para FEV1 en porcentaje de su teórico, con una buena concordancia entre ambas técnicas. La correlación entre el FEV1 pop obtenido por VRI y el obtenido por gammagrafía de perfusión fue de 0.74.

La principal ventaja de esta nueva técnica es la sencillez del proceso y la posibilidad al utilizar un aparato transportable, similar a un espirómetro, de realizar dicha técnica en diferentes ámbitos hospitalarios: laboratorio de exploración funcional, consultas, planta de hospitalización, etc. Con todo ello, al ser una nueva técnica, su inclusión dentro de algoritmos de evaluación preoperatoria debe confirmarse con nuevos estudios.

Pacientes de mayor riesgo preoperatorio

Hoy en día, la cirugía de resección pulmonar como tratamiento del cáncer de pulmón está ampliamente extendida, ya que cada vez es más frecuente que se opere a pacientes con edad avanzada, enfermedad más grave y, muchas veces, después de tratamiento coadyuvante (quimioterapia y/o radioterapia). El manejo de estos pacientes debe ser valorado minuciosamente con las pruebas anteriormente descritas. Además, todo paciente diagnosticado de cáncer de pulmón, como se ha mencionado antes, debe ser evaluado por un equipo multidisciplinar de neumólogos, cirujanos torácicos, oncólogos y radiólogos. Normativas recientes² evalúan a los pacientes según el índice de comorbilidad de Romano, que valorar la comorbilidad de los pacientes: enfermedad isquémica cardíaca, fallo cardíaco congestivo, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, enfermedad hepática grave, EPOC y malignidad. El grupo de riesgo más importante, según esta experiencia, es el que combina la resección por cáncer pulmonar con un $FEV1 \leq 80\%$ y un índice de comorbilidad ≥ 4 , índice que se alcanza con la coexistencia de EPOC y diabetes mellitus. Con esta combinación, la probabilidad de mortalidad postoperatoria es del 24%.

En otro trabajo, Philip A.⁷ evalúa la mortalidad, morbilidad y viabilidad de la cirugía de resección de volumen en pacientes con un $FEV1$ menor al 35% preoperatorio. En este estudio observan que la cirugía mínimamente invasiva, los cuidados pulmonares intensos y los avances en las técnicas anestésicas, hacen posible la resección curativa del cáncer de pulmón en este tipo de pacientes, con una mortalidad muy baja (1%) y una incidencia de fallo respiratorio del 4%. Estos autores concluyen afirmando que la duración de la estancia hospitalaria y la existencia de fugas, durante la ventilación, deben ser evitadas sobre todo en pacientes con un $FEV1$ inferior al 20%, recalcando la importancia de actuaciones para la preparación preoperatoria en este grupo de pacientes, como la rehabilitación respiratoria.

Conclusiones

- El paciente que va a ser sometido a cirugía de resección pulmonar, debe ser evaluado de forma minuciosa, previa la intervención, dado que se trata de una cirugía mayor y los pacientes se presentan en su mayoría con patología bronquial previa.
- La espirometría es de obligada realización en todo paciente que vaya a ser intervenido de resección pulmonar.
- En aquellos pacientes con riesgo quirúrgico detectado por la espirometría, se deberá completar el estudio según algoritmos consensuados. En la actualidad, los pacientes con valores espirométricos muy reducidos pueden ser considerados para tratamiento quirúrgico.
- La aparición de nuevas técnicas de imagen podrían complementar a la gammagrafía de ventilación-perfusión en el estudio prequirúrgico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matsuoka H, Okada M, Sakamoto T, Tsubota N. Complications and outcomes after pulmonary resection for cancer in patients 80 to 89 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Sep;28:380-383.
2. G. Varela-Simó, J.A. Barberá-Mir, R. Cordovilla-Pérez, J.L. Duque-Medinac, A. López-Encuentra y L. Puente-Maestu. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 380-383
3. Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. *Chest* 1995; 108:68-72.
4. American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT; *Chest* 2007;132:161s-177s.
5. Reilly JJ, Jr. Evidence-Based Preoperative Evaluation of Candidates for Thoracotomy. *Chest* 1999;116:474-476
6. Win T, A. Jackson, L. Sharples, A.M. Groves, F.C. Wells, A.J. Ritchie and C.M. Laroche. Relationship between pulmonary function and lung cancer surgical outcome. *Eur Respir J* 2005; 25: 594-599.

7. Linden PA, MD; Bueno R, Colson YL et al. Lung Resection in Patients With Preoperative FEV1 < 35% Predicted. *Chest*. 2005 Jun;127:1984-90.
8. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56:89-108.
9. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):105s-114s.
10. Wang JS, Abboud RT, Evans KG et al. Role of CO Diffusing Capacity During Exercise in the Preoperative Evaluation for Lung Resection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162:1435-1444.
11. Williams AJ, Cayton WAJ, Harding RM, Mostafa AB, Matthews HR. Quantitative lung scintigrams and lung function in the selection of patients for pneumonectomy. *Br J Dis Chest* 1984; 78:105-112.
12. Win T, Tasker AD, Groves AM, et al. Ventilation-Perfusion Scintigraphy to Predict Postoperative Pulmonary Function in Lung Cancer Patients Undergoing Pneumonectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Nov;187:1260-5.
13. Wu MT, Pan HB, Chiang AA et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:667-672.
14. Win T, Laroche CM, Groves AM et al. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2004 Oct;78:1215-8.
15. Larsen KR, Lund JO, Svendsen UG, Milman N, Petersen BN. Prediction of post-operative cardiopulmonary function using perfusion scintigraphy in patients with bronchogenic carcinoma *Clin Physiol*. 1997;17:257-67.
16. Win T, Laroche CM, Groves AM et al. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2004 Oct;78(4):1215-8.
17. Mineo TC, Schillaci O, Pompeo E, Mineo D, Simonetti G. Usefulness of Lung Perfusion Scintigraphy before Lung Cancer Resection in Patients with ventilatory obstruction. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1828-1834.
18. Yoshiharu Ohno, Hisanobu Koyama, Munenobu Nogami et al. Postoperative Lung Function in Lung Cancer Patients: Comparative Analysis of Predictive Capability of MRI, CT, and SPECT. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 400-408
19. Ladurie ML, Ranson-Bitker B. Uncertainties in the expected value for forced expiratory volume in one second after surgery. *Chest* 1986; 90:222-8.
20. Win Thida, Jackson A., Sharples L. et al. Cardiopulmonary Exercise Tests and Lung Cancer Surgical Outcome. *Chest* 2005; 127: 1159-1165
21. Win T, Jackson A., Groves, A M, Sharples, L D, Charman, S C, Laroche, C M. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax* 2006; 61: 57-60
22. Ohno Y, Hatabu H Higashino T, Takenaka D et al. Dynamic perfusion MRI versus perfusion scintigraphy: prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer. *Am J Roentgenol* 2004;182:73-78.
23. Chris T. Bolliger, Gückel Claudius, Engel Hermann et al. ISSN 2002. Prediction Functional Reserves after Lung Resection: Comparison between Quantitative Computed Tomography, Scintigraphy and Anatomy. *Respiration* 2002; 69: 482-489
24. U. Jimenez, N. Marina, E. Lopez de Santamaria, J. B. Galdiz, J. Pac. Evaluation of the utility of Vibration Response Imaging device and Operation Planning software in the Assessment of Patients before Lung Resection Surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* (en prensa).
25. Yigla M, Gat M, Meyer JJ, Friedman PJ, Maher TM, Madison JM. Vibration Response Imaging™ Technology in Healthy Subjects. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:845-52.

Bronquitis crónica y EPOC. ¿Dos caras de una misma moneda?

ALFREDO DE DIEGO DAMIA

Servicio de Neumología
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar. Valencia 46009

e-mail: dediego_alf@gva.es

RESUMEN

La relación entre la Bronquitis Crónica y el desarrollo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) ha sido motivo de controversia desde hace muchos años. La hipótesis predominante durante mucho tiempo señalaba que la inflamación/infección bronquial originada como consecuencia del tabaco o la polución era un paso necesario para el desarrollo de enfisema y obstrucción bronquial. El estudio epidemiológico de Fletcher y Peto, que ha sido referencia durante muchos años para conocer la historia natural de la EPOC, demostró sin embargo que un número significativo de pacientes con obstrucción al flujo aéreo no había presentado síntomas de bronquitis crónica. Estudios posteriores han mostrado resultados muy diversos, e incluso contradictorios, posiblemente como consecuencia de la variabilidad con la que se recogen los síntomas a lo largo de la evolución de la enfermedad. En el momento actual, los estudios histológicos e inmunológicos muestran una diversidad de respuestas frente a los productos del humo de tabaco; de tal forma, que en la bronquitis crónica los efectos inflamatorios son más prominentes alrededor de las glándulas bronquiales, mientras que en otros pacientes se sitúan en las células secretoras o en el parénquima pulmonar. La diversidad fenotípica de la EPOC sigue siendo en la actualidad motivo de estudio y aún no es posible establecer conclusiones unidireccionales entre la presencia de bronquitis crónica y el desarrollo de la EPOC.

PALABRAS CLAVE: EPOC, Hipersecreción bronquial, historia natural.

Introducción

Tradicionalmente, las dos partes opuestas que componen una moneda son denominadas de forma diferencial con el fin de poder reconocer su distinto valor u origen. La probabilidad de que una misma moneda muestre dos caras similares, salvo error del acuñador, es casi nula; de ahí que el término "dos caras de una misma moneda" se emplee en el

lenguaje coloquial para expresar aspectos, ideas u opiniones contrarias de un mismo proceso. Sirva este preámbulo, en el supuesto planteado de la bronquitis crónica y la EPOC, para reflejar un conflicto del que hoy se cumplen 50 años cuando el simposio CIBA decidió unificar todas aquellas enfermedades respiratorias no atribuibles a otras enfermedades que cursaban con tos, expectoración y disnea bajo el término de Enfermedad Pulmonar Crónica Inespecífica¹.

Hipótesis holandesa vs hipótesis británica

En 1959, el simposio CIBA reconoció la existencia de procesos respiratorios diferentes sobre los que existía una gran confusión terminológica en función del entorno geográfico en el que se utilizaban. Uno de los logros iniciales de esta reunión fue definir las características diferenciales de las patologías más comunes incluidas en el epígrafe de las enfermedades pulmonares obstructivas. En este grupo se incluyeron el asma, la bronquitis crónica y el enfisema, cada una de las cuales se definían con términos distintos. La bronquitis y el asma eran diagnosticadas mediante criterios clínicos mientras que el enfisema requería unos hallazgos anatómicos. A pesar de las buenas intenciones de los asistentes a la reunión, ya se intuyó en este mismo foro que el concepto unificador tendría poco futuro. En el año 1960, en otra reunión realizada en la ciudad de Groningen con el lema de "Bronquitis Crónica" algunos investigadores, plantearon la tesis de que el asma y la bronquitis crónica no eran más que expresiones de una misma enfermedad, moduladas de forma distinta según los agentes externos, y unidas por el nexo común de la atopia y la hiperreactividad bronquial². Esta teoría, denominada por Fletcher en 1969 como "hipótesis holandesa" en honor a los estudios de la Escuela de Groningen del profesor Dick Orié², se mostraba en clara oposición a la entonces predominante "hipótesis británica" que propugnaba a la infección bronquial y la polución ambiental como elemento patogénico fundamental en el desarrollo de la EPOC. Los autores británicos defendían, que el humo de tabaco y la polución eran factores irritantes desencadenantes de la hipersecrección bronquial. En pacientes con bronquitis crónica, las infecciones repetidas de las vías aéreas conducían progresivamente a la aparición de la obstrucción al flujo aéreo. Los autores estadounidenses distinguían por aquellas fechas, un fenotipo distinto de pacientes cuya manifestación principal era la disnea, al que posteriormente denominaron, EPOC tipo A o "soplador rosado" en contraposición al bronquítico crónico o EPOC tipo B. En el año 1962, el comité para la estandarización de los diagnósticos de enfermedades respiratorias no tuberculosas de la Sociedad Torácica Americana, en contraposición a la hipótesis holandesa, bajo el epígrafe Enfermedad Pul-

monar Obstructiva Crónica (EPOC), trata de diferenciar en su clasificación el asma y bronquitis asmática del resto de enfermedades obstructivas que incluían la bronquitis crónica y el enfisema. Desde entonces, mucho se ha investigado y publicado sobre la clasificación nosológica de estas enfermedades. En el momento actual, la definición más utilizada para el conjunto de estas enfermedades es la propugnada desde la Organización Mundial de la Salud y el programa Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)³ que define la EPOC como "un estado patológico caracterizado por una limitación al flujo aéreo no totalmente reversible. La limitación al flujo aéreo es habitualmente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones frente a partículas nocivas o gases".

Si se tuviera que resumir los avances más significativos acontecidos desde el año 1959 con respecto a la clásica controversia, se agruparían en tres puntos: la necesidad de objetivar siempre la obstrucción funcional al flujo aéreo como criterio diagnóstico, la aceptación generalizada del término Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y el papel preponderante del tabaco como inductor de la enfermedad.

Bronquitis crónica e historia natural de la EPOC

El término bronquitis crónica, tal como se entiende hoy en día, fue introducido en 1965 por el comité para el estudio de la bronquitis crónica del Medical Research Council (MRC)⁴. Aunque la definición se estableció como herramienta epidemiológica para el diagnóstico de la hipersecrección bronquial crónica, que tenía lugar la mayoría de los días durante al menos tres meses al año y durante dos años consecutivos, en realidad, la bronquitis crónica era considerada como una enfermedad individual con unas características clínicas diferenciadas y a consecuencia del humo de tabaco. En este mismo informe del MRC se recomendaba dividir este proceso en tres subtipos: bronquitis crónica simple, si cumplía los criterios anteriores; bronquitis mucopurulenta crónica o recurrente, si el esputo era, además, purulento; y, bronquitis obstructiva crónica si ésta se asociaba a obstrucción al flujo aéreo. La idea que soportaba esta división era que la historia natural de la enfermedad obstructiva, tal como la entendía la escuela

británica, pasaba necesariamente por los tres estadios, y el enfisema o la obstrucción al flujo aéreo era sólo la consecuencia final de la bronquitis crónica. El criterio clínico utilizado para definir la bronquitis crónica, perpetuado a través de cuestionarios de síntomas, más o menos estandarizados, continúa 45 años después siendo utilizado en la práctica clínica diaria para definir una patología cuya relación con la EPOC es aún motivo de controversia

En oposición a esta hipótesis, Charles Fletcher y Peto (5) demostraron en un estudio llevado a cabo en una población londinense de 792 trabajadores de Correos, todos ellos varones, seguidos durante 9 años, que una proporción considerable de individuos con obstrucción al flujo aéreo no presentaban síntomas de hipersecrección bronquial crónica. Este trabajo, a pesar de la brevedad de su período de seguimiento, ha sido considerado durante muchos años un referente para entender la historia natural de la EPOC. En opinión de los autores, la hipótesis británica no tenía fundamento y por tanto, la bronquitis crónica y la obstrucción funcional al flujo aéreo representaban formas diferentes de

respuesta al humo de tabaco. En este estudio, sólo un subgrupo de pacientes (13%), fue susceptible al humo de tabaco. En dichos pacientes, el deterioro progresivo de la función pulmonar estaba en relación con los años de hábito tabáquico activo y mejoraba de forma significativa tras el cese del tabaquismo, más cuánto antes se produjese el cese. (Figura 1). Este hecho, ha servido de base errónea para decir, durante muchos años, que sólo un 15% de los fumadores desarrollan EPOC, ya que en realidad es el 50% de los fumadores los que en su evolución presentan alteración en su función. En el trabajo, se observó que el descenso anual del FEV1 se producía de forma independiente de la presencia o no de hipersecrección bronquial, y sólo se rectificaba, como antes se dijo, en caso de abandono del tabaco. Según los autores, los síntomas de bronquitis crónica, en ausencia de obstrucción al flujo aéreo, representan una condición benigna que no evoluciona necesariamente hacia la EPOC. Las conclusiones del estudio de Fletcher echaron por tierra la teoría de la bronquitis crónica como paso previo y abrieron la puerta a nuevos interrogantes, tanto desde el punto de vista epidemiológico: ¿qué significado tiene entonces la

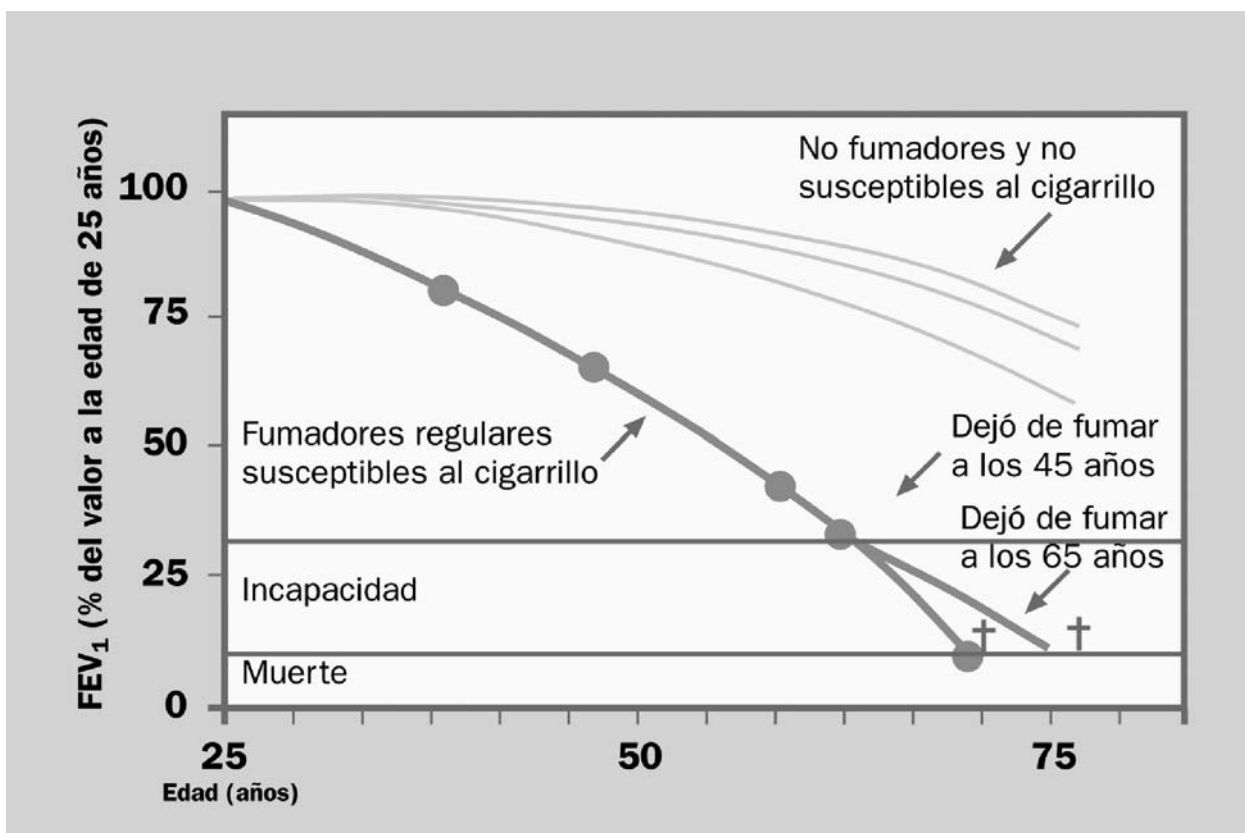


Figura 1. Curvas de evolución del FEV1 en función de la edad y del hábito tabáquico. Modificada de Referencia 5.

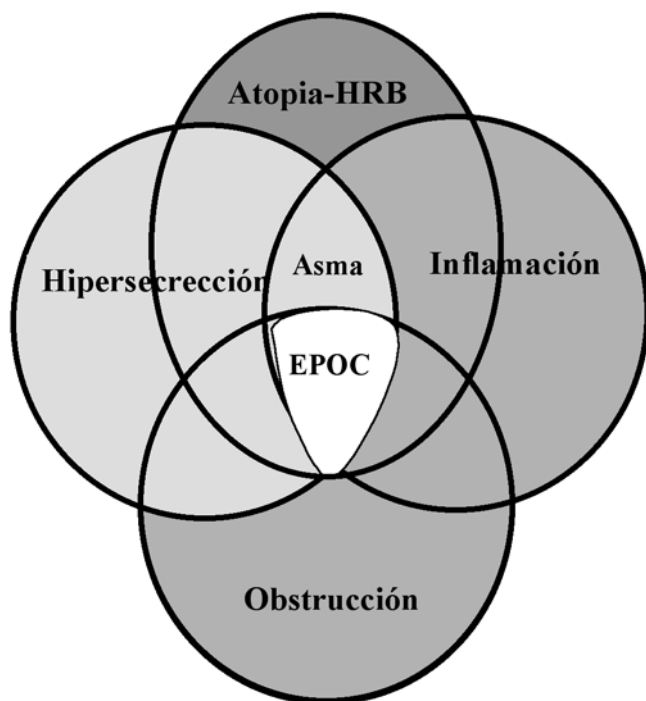


Figura 2. Diagrama de Venn en la Clasificación fenotípica de la EPOC.

bronquitis crónica en el desarrollo y evolución de la EPOC?, como etiopatogénico, ¿qué papel juega la infección/inflamación crónica de las glándulas bronquiales en el curso de la EPOC?.

Tras los resultados del estudio de Fletcher, se han realizado varios trabajos epidemiológicos para dar respuesta a la misma pregunta. A favor de los datos de Fletcher figuran un estudio prospectivo francés⁶ en trabajadores parisinos controlados durante 20 años y un trabajo realizado por Peto et al, en el que se analizaba la relación entre mortalidad y tabaco durante un seguimiento longitudinal de 25 años⁷. Ambos trabajos confirmaban la ausencia de relación predictiva entre la bronquitis crónica y la mortalidad o el deterioro de la función pulmonar. Consecuente con su idea, y en un editorial publicado con motivo de los 25 años del simposio CIBA, Fletcher propuso que el término bronquitis crónica se reservase sólo para denominar la presencia clínica de hipersecreción bronquial crónica, independiente de la causa o enfermedad que la provoque, similar a lo que antiguamente se conocía como "catarro bronquial", y que desapareciese de la literatura científica el término "obstruktiva" asociado a la bronquitis⁸.

En años más recientes, dos grandes estudios epidemiológicos han tratado de dar respuesta, pero han añadido aún más controversia, a este interrogante. Estos trabajos son el Copenhagen City Heart Study⁹ y la European Community Respiratory Health Survey (ECHRS)¹⁰. En el primer estudio, los autores utilizan de forma retrospectiva los datos de una muestra de 14.233 ciudadanos de la ciudad de Copenhague seguidos durante 5 y 15 años. De la muestra, un 5,8% de la población total y un 7,2 % de los fumadores referían síntomas de bronquitis crónica, clasificados, en este caso, como estadio 0 según la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (individuos sintomáticos con un índice de FEV1/FVC > 0.7). A los 5 y 15 años, un 13% y un 20% de ellos, respectivamente, habían desarrollado obstrucción al flujo aéreo. Estos valores, sin embargo, no eran diferentes a los datos recogidos en individuos fumadores sin bronquitis crónica y por tanto cabía concluir que la bronquitis crónica no representaba un riesgo especial en sujetos fumadores que aún no habían desarrollado obstrucción al flujo aéreo.

Los resultados no coincidían con los datos obtenidos previamente en la misma población y publicados por el mismo grupo de investigadores¹¹. En este trabajo anterior, la hipersecreción bronquial sí se asociaba con una mayor disminución anual del FEV1 y hospitalización a causa de la EPOC, tras ajustar por edad, sexo y tabaquismo. En este estudio, se observó además cómo las mujeres fumadoras tenían una mayor susceptibilidad al humo de tabaco y un descenso mayor del FEV1. Resulta pues curioso leer cómo los mismos autores que en 1996 se inclinaban por revivir la hipótesis británica, tan sólo 5 años después, al revisar sus propios datos, llegan a conclusiones opuestas. La razón según ellos mismos es simple, el criterio clínico que define la bronquitis crónica es muy variable en los pacientes según el momento evolutivo y es interpretado de forma muy diferente por los pacientes. Por otro lado, y ésta quizás sea la causa principal, en el análisis del segundo trabajo sólo se incluyó a los pacientes en estadio GOLD 0, es decir con FEV1/FVC>0.7. La conclusión final es que sólo en el caso de pacientes con obstrucción al flujo aéreo ya establecida, la presencia de hipersecreción bronquial se asocia a un pronóstico peor. Cierta o no, la realidad es que a partir de este estudio, los supuestos pacientes "en riesgo" o estadio 0 ya no figuran en la estadificación propuesta por la GOLD.

El ECHRS es un estudio multicéntrico internacional de enfermedades respiratorias realizado sobre individuos jóvenes (20-44 años) que fueron seguidos durante un periodo entre 5,8-11,4 años. En esta muestra de 5002 pacientes sin asma y con función respiratoria normal, el número de casos nuevos de EPOC fue de 123 (2,8/1000 sujetos/año). Después de ajustar por hábito tabáquico y otras variables, la bronquitis crónica, a pesar de la variabilidad con la que era referida por los sujetos en las distintas fases, sí era un factor de riesgo asociado con la aparición de EPOC. En los pacientes con síntomas persistentes de bronquitis crónica durante todo el seguimiento, el riesgo de desarrollar la EPOC era tres veces superior. Lindberg et al en un estudio prospectivo¹² realizado en 1000 individuos suecos controlados durante 10 años, observaron que la incidencia de EPOC era del 13% en sujetos sin obstrucción al flujo aéreo. En este grupo, la bronquitis crónica se asociaba en un 46% con el riesgo mayor de padecer EPOC.

Recientemente, un estudio poblacional llevado a cabo de forma prospectiva en 1412 individuos sanos (21-80 años) sin alteración funcional respiratoria (Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease (TESAOD))¹³ demostró que la presencia de bronquitis crónica aumentaba el riesgo de desarrollar EPOC sólo en sujetos fumadores menores de 50 años (hazard ratio 2,2). En esta población, un 42% de los pacientes con bronquitis desarrollaron obstrucción al flujo aéreo frente al 23% de los sujetos sin bronquitis crónica. La posible causa de porqué esta relación sólo se observaba en población joven, refuerza aún más la hipótesis de la asociación entre bronquitis crónica y la EPOC. Los síntomas de hipersecreción bronquial en una fase evolutiva más precoz, son más fácilmente atribuidos al tabaquismo y no consecuencia de infecciones respiratorias. Los estudios de Fletcher y Peto tenían la limitación de incluir sólo población de sexo masculino, dada la baja incidencia de tabaquismo en las mujeres en aquella época. Con el fin de analizar la historia natural de la EPOC y conocer la influencia del diagnóstico previo de síntomas respiratorios en población que incluyese ambos sexos, Kohansal et al. (14) rediseñaron recientemente las curvas evolutivas del FEV1 utilizando los datos de la cohorte de descendientes de Framingham, incluyendo en su muestra una población entre 13-80 años que fue controlada durante 26 años. En

estos nuevos modelos evolutivos observaron que el tabaquismo aumenta el riesgo de descenso del FEV1 tanto en varones como en mujeres pero que existe una amplia variabilidad de la susceptibilidad a este efecto entre pacientes fumadores. Esta susceptibilidad es mayor en pacientes con síntomas de tos/expectoración al inicio del estudio, corrobora de forma indirecta que la bronquitis crónica -o hipersecreción bronquial- sigue siendo un factor predictivo asociado a un deterioro mayor de la función pulmonar.

Probablemente éstos sean ya los últimos estudios que se publiquen sobre este tema. Las herramientas utilizadas hasta el momento para el diagnóstico de bronquitis crónica o EPOC, cuestionarios de síntomas o espirometría respectivamente, son las mismas desde hace 50 años y a pesar de su gran utilidad, son insuficientes por sí solas para investigar una enfermedad tan compleja, de la que se han llegado a describir hasta 26 rasgos fenotípicos¹⁵. En los estudios multidimensionales que definen la heterogeneidad de la EPOC no parece, sin embargo, que la hipersecreción bronquial juegue un papel fundamental, a pesar de que un 34% de los pacientes con EPOC refieren en algún momento tos y expectoración crónica¹⁶. De hecho el índice pronóstico más utilizado en la actualidad como es el BODE¹⁷ no recoge esta característica en su definición. La aproximación fenotípica de la EPOC ha evolucionado en estos años del clásico diagrama de Venn (Figura 2) hacia los análisis multidimensionales o los sistemas complejos¹⁸. En estos nuevos modelos de entender hoy en día las enfermedades, entre las cuales se incluye la EPOC, resulta imposible encontrar cuales son las caras de la moneda especialmente si que ésta no sólo tiene dos lados.

Diferencias patológicas entre bronquitis crónica y EPOC

Cercanas a la controversia epidemiológica, se sitúan también las diferentes interpretaciones sobre la patogenia de la bronquitis crónica y la EPOC. Los mecanismos que pueden llevar a la hipersecreción bronquial de los pacientes con bronquitis crónica son tres: aumento en la producción a través de una sobreexpresión de los genes de la mucina, aumento en la producción secundario a hiperplasia/hipertrofia de células mucosas o hipersecreción de las mucinas almace-

nadas. Las mucinas detectadas en las secreciones de las vías aéreas son una mezcla de glicoproteínas oligoméricas, MUC5AC y MUC5B, sintetizadas respectivamente en las células caliciformes y células mucosas de las glándulas submucosas. En pacientes con bronquitis crónica y/o EPOC existe un aumento en la producción de mucinas similar al que ocurre en pacientes con infección bronquial, lo que sugiere una relación entre la inflamación y la infección en la EPOC¹⁹. Las mucinas una vez sintetizadas son almacenadas en la superficie apical y liberadas por degranulación bajo el estímulo de diversas sustancias. Los factores capaces de aumentar tanto la producción como la secreción incluyen citocinas proinflamatorias (IL4, IL13, TNF-alfa, factor de crecimiento epidérmico (EGF), exoproductos bacterianos, ATP, UTP, contaminantes ambientales y la elastasa neutrofílica. Muchos de estos estímulos actúan a través de una vía de traducción de señal similar como son la vía de las quinasas y el estado redox .

Durante mucho tiempo se ha pensado que la hipersecreción bronquial en la EPOC guardaba una relación directa con el estímulo del tabaco sobre las glándulas, bien fuera a través de receptores nerviosos o de forma secundaria por la hiperplasia glandular. Este último hecho, fue sugerido hace varias décadas por Reid²⁰ al relacionar el grosor de la capa glandular de la mucosa con la presencia de bronquitis crónica en necropsias de pacientes fallecidos por EPOC. Aunque en aquel momento, la autora no pudo demostrar en su famoso "índice" una relación con la inflamación glandular, hoy en día se conoce que los síntomas de bronquitis crónica se asocian con una respuesta inflamatoria en el aparato mucosecretor de los bronquiolos con un diámetro entre 2-4 mm. Los estudios histológicos del grupo de Marina Saetta²¹ sirvieron para demostrar que en pacientes fumadores con bronquitis crónica el fenómeno inflamatorio se produce fundamentalmente en las glándulas bronquiales de las vías más centrales mientras que en los fumadores sin bronquitis crónica los fenómenos inflamatorios afectan fundamentalmente a los bronquiolos respiratorios o al parénquima alveolar. La inflamación del compartimento glandular en los pacientes con bronquitis crónica se caracteriza por un infiltrado celular con predominio de neutrófilos y macrófagos así como una proporción aumentada de linfocitos CD8²². Este infiltrado linfocitario se asocia a una producción mayor de IL13, capaz de aumentar también la producción de mucina en pacientes fumadores²³. Por otro

lado, la activación de los receptores de la EGF intervienen en la reparación celular y aumento en la síntesis de mucinas. Entre las sustancias capaces de aumentar la expresión de EGFR figuran el stress oxidativo, que puede ser inducido por el propio tabaco^{24,25} o los neutrófilos. La ausencia de eosinofilia en las mucosa y el escaso valor diferenciador del índice de Reid fueron otros hallazgos importantes del estudio de Saetta. La infiltración de neutrófilos tanto a nivel glandular como en la submucosa, es crucial para entender la patología de la bronquitis crónica. La liberación de elastasa neutrofílica ejerce un efecto no sólo de destrucción tisular sino también favoreciendo la secreción de las mucinas. El flujo aumentado de neutrófilos hacia el interior de la luz bronquial viene modulada por la acción de diversas citocinas (IL8, TNF-alfa) liberadas a partir de macrófagos y células epiteliales tras ser estimulados por el tabaco. Los niveles de estas citocinas se encuentran significativamente aumentados en el moco de pacientes con EPOC²⁶. La neutrofilia juega también un papel fundamental en el desarrollo y progresión de la EPOC en fumadores, independientemente de la bronquitis crónica. Son múltiples los estudios que han encontrado una correlación significativa entre la presencia de neutrófilos en muestras procedentes de las vías aéreas, tanto en esputo como en LBA, y el grado de obstrucción al flujo aéreo²⁷.

La compartimentalización de los neutrófilos en la luz bronquial, constituye una de las características diferenciadoras entre los pacientes con EPOC^{28,29}. En los pacientes fumadores que no desarrollan EPOC no se produce este aumento tan significativo de los neutrófilos. En un estudio del grupo de Groningen³⁰, en muestras procedentes de esputo y biopsias en pacientes con EPOC, se observó que los pacientes con criterios clínicos de bronquitis crónica presentan un número mayor de eosinófilos en la luz bronquial. La acción de los eosinófilos sería crucial según estos autores para entender la hipersecreción mediada por la acción de los cisteinil-leucotrienos o el TGF- sobre las células glandulares³¹. El hecho de que los pacientes con bronquitis crónica y mayor eosinofilia puedan representar un subfenotipo histológico distinto explicarían alguna de las diferencias en la respuesta terapéutica y pronóstica a los esteroides inhalados de los pacientes con bronquitis crónica.

Los pacientes con EPOC sin bronquitis crónica muestran hallazgos de respuesta inflamatoria anormal predominantemente en las vías aéreas pequeñas junto a fenómenos de re-

modelación en las paredes alveolares con destrucción y aumento de los espacios alveolares. En el año 2004, Hogg y cols, estudiaron 159 muestras de piezas quirúrgicas de vías aéreas pequeñas en pacientes con EPOC de diferentes grados de evolución, incluyendo 39 individuos con GOLD 0³². Se observó una obstrucción progresiva según el nivel de gravedad de los bronquiolos caracterizado por un exudado inflamatorio de células y moco en la luz así como remodelación de la mucosa bronquial. A diferencia de otros estudios, en éste las células predominantes eran linfocitos B y linfocitos CD8, y llamaba la atención la aparición de abundantes folículos linfoides en la pared, tanto más numerosos cuanto mayor era la gravedad de la EPOC. Estos folículos linfoides, constituían según los autores la base para entender la hipótesis de una alteración en la respuesta inmunitaria adaptativa al tabaco como hecho fundamental en la patogenia de la EPOC. En un estudio posterior, el mismo grupo de trabajo, demostró que existía una relación significativa entre la presencia de obstrucción intraluminal de moco y la mortalidad a largo plazo en 101 pacientes sometidos a cirugía de reducción de volumen pulmonar³³.

La importancia de este hallazgo contrasta con los resultados de los estudios epidemiológicos antes mencionados, en los que no existía una relación tan clara entre la hipersecreción bronquial y la evolución de la EPOC. La distinta localización de las alteraciones inflamatorias, bien sea en las glándulas de las vías aéreas o en las cercanías de las células caliciformes secretoras, la mayor o menor presencia de folículos linfoides podría justificar estas diferencias. En estas interpretaciones, algunos autores han propuesto que el evento inicial diferenciador podría ser la transformación de células indiferenciadas (stem-cells) de las vías aéreas en células secretoras, como parte del proceso de reparación celular³⁴. En cualquier caso, según Hogg aunque exista una disociación clásica entre inflamación de las vías aéreas y producción de moco, éste siempre representa el principal factor pronóstico.

La teoría patogénica de la EPOC actualmente predominante propugna que el tabaco, con sus múltiples componentes xenobióticos -incluidos agentes infecciosos- y los radicales libres liberados como consecuencia de su acción, es capaz de modificar la respuesta inmunitaria innata. Los productos derivados del daño epitelial interactúan con los receptores tipo Toll de las células dendríticas y ponen en marcha una cascada inflamatoria con liberación de mediadores que per-

petúan aun más el daño al parénquima pulmonar³⁵. Estos mismos productos pondrían a su vez en marcha alteraciones en la respuesta inmunológica adaptativa, a través del reclutamiento e infiltración de linfocitos CD8 y la formación de los folículos linfoides de células B. Estas alteraciones justifican a nivel sistémico la aparición de fenómenos de autoinmunidad y alteraciones en órganos distintos al pulmón al reconocer patrones antigénicos similares. En los últimos años, un modelo mediado por los linfocitos T reguladores trata de justificar estas diferencias. La expresión de estas células reguladoras puede estar aumentada o disminuida, tanto de forma innata como adaptativa tras la estimulación por infecciones o humo de tabaco. La respuesta, inhibición de la liberación de TNF alfa o distintos patrones de citocinas, sería la responsable de la distinta expresión fenotípica de la EPOC

A pesar de todo lo expuesto anteriormente sigue siendo una incógnita el hecho de por qué no todos los fumadores desarrollan patología respiratoria o lo hacen de diferente forma en función de la localización del fenómeno inflamatorio. Se ha propuesto diferencias genéticas en la susceptibilidad al tabaco. En un estudio realizado en Suecia sobre 44000 individuos del registro sueco de gemelos, sólo se observó un efecto genético moderado sobre la incidencia de la bronquitis crónica. En este estudio, los genes implicados en la predisposición hereditaria a la bronquitis crónica eran independientes de los genes asociados al efecto del hábito tabáquico³⁶.

Conclusiones

A pesar del camino transcurrido en estos 50 últimos años, la relación entre la hipersecreción bronquial y la evolución o pronóstico de la EPOC sigue siendo una gran desconocida. La poca importancia que se ha dado en los grandes estudios longitudinales de la EPOC a las manifestaciones clínicas derivadas de las alteraciones en la secreción bronquial, frente a otros parámetros funcionales o pronósticos, hace que, hoy en día, la bronquitis crónica siga siendo una entidad difícil de categorizar. Aceptar como una misma cara de la moneda a ambas entidades, la EPOC y la bronquitis crónica, sigue adoleciendo de estudios más amplios y un conocimiento mejor de las alteraciones del aparato mucociliar en la EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vermeire PA, Pride NB. A "splitting" look at chronic nonspecific lung disease (CNSLD): common features but diverse pathogenesis. *Eur Respir J* 1991 Apr;4(4):490-6.
2. Vestbo J, Prescott E. Update on the "Dutch hypothesis" for chronic respiratory disease. *Thorax* 1998 Aug;53 Suppl 2:S15-S19.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Sep 15;176(6):532-55.
4. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965 Apr 10;1(7389):775-9.
5. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977 Jun 25;1(6077):1645-8.
6. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979 Sep;8(3):201-12.
7. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983 Sep;128(3):491-500.
8. Fletcher CM, Pride NB. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. *Thorax* 1984 Feb;39(2):81-5.
9. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Aug 1;166(3):329-32.
10. de MR, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Anto JM, Kunzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jan 1;175(1):32-9.
11. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 May;153(5):1530-5.
12. Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundback B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005 May;127(5):1544-52.
13. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009 Oct;64(10):894-900.
14. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Jul 1;180(1):3-10.
15. Garcia-Aymerich J, Agusti A, Barbera JA, Belda J, Farrero E, Ferrer A, et al. [Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2009 Mar;45(3):129-38.
16. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Aug 1;164(3):358-64.
17. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008 Nov;32(5):1269-74.
18. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter RG, Anto JM, Agusti AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):704-11.
19. Caramori G, Casolari P, Di GC, Saetta M, Baraldo S, Boschetto P, et al. MUC5AC expression is increased in bronchial submucosal glands of stable COPD patients. *Histopathology* 2009 Sep;55(3):321-31.
20. REID L. Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax* 1960 Jun;15:132-41.
21. Di SA, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airflow limitation in chronic bronchitis is associated with T-lymphocyte and macrophage infiltration of the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Feb;153(2):629-32.
22. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Nov;156(5):1633-9.
23. Maestrelli P, Saetta M, Di SA, Calcagni PG, Turato G, Ruggieri MP, et al. Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies, and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Dec;152(6 Pt 1):1926-31.
24. Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA. Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Feb;163(2):511-6.

25. Takeyama K, Jung B, Shim JJ, Burgel PR, Dao-Pick T, Ueki IF, et al. Activation of epidermal growth factor receptors is responsible for mucin synthesis induced by cigarette smoke. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001 Jan;280(1):L165-L172.
26. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Feb;153(2):530-4.
27. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996 Mar;51(3):267-71.
28. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 May;163(6):1304-9.
29. Saetta M, Di SA, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Mar;157(3 Pt 1):822-6.
30. Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Gosman MM, Boezen HM, Timens W, Ten Hacken NH, et al. Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies. *Eur Respir J* 2008 Jan;31(1):70-7.
31. Guddo F, Vignola AM, Saetta M, Baraldo S, Siena L, Balestro E, et al. Upregulation of basic fibroblast growth factor in smokers with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2006 May;27(5):957-63.
32. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 Jun 24;350(26):2645-53.
33. Sciruba FC, Martinez FJ, Rogers RM, Make BJ, Criner GJ, Cherniack RM, et al. Relationship between pathologic characteristics of peripheral airways and outcome after lung volume reduction surgery in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006 Aug;3(6):533-4.
34. Sueblinvong V, Loi R, Eisenhauer PL, Bernstein IM, Suratt BT, Spees JL, et al. Derivation of lung epithelium from human cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Apr 1;177(7):701-11.
35. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009 Jun 4;360(23):2445-54.
36. Hallberg J, Dominicus A, Eriksson UK, Gerhardsson d, V, Pedersen NL, Dahlback M, et al. Interaction between smoking and genetic factors in the development of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Mar 1;177(5):486-90.

