

# 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](http://www.neumologiaysalud.es)

ISSN: 1889-1535.

Depósito Legal: Imp. Santos S.L. BU-201/2008

Abril 2012. **Vol. 5 N.º 1**

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

# índice

5	Editorial
7	La valoración pronóstica del tromboembolismo pulmonar JOSÉ LUIS LOBO BERISTAIN AGUSTINA RIVAS GUERRERO
17	Contaminación ambiental y salud respiratoria PILAR CEBOLLERO RIVAS
29	Efectos nocivos del tabaco en formas de consumo no habituales. Consideraciones sobre su abordaje terapéutico ANTONIO MARTÍNEZ VERDASCO SERGIO ALCOLEA BATRES CARLOS VILLASANTE FERNANDEZ-MONTES
37	El Placebo y el Efecto Placebo JOAQUÍN SANCHIS ALDÁS
47	Paracetamol y Asma RAMÓN AGÜERO BALBÍN
53	Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a Fibrosis Quística MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ GARCÍA MARIA JOSE SELMA FERRER IRENE VALERO SÁNCHEZ

# editorial

---

De los pacientes que presentan manifestaciones de Trombo-embolismo Pulmonar Agudo, a los que comienzan con deterioro hemodinámico se les considera de alto riesgo y deben someterse en el hospital a los protocolos específicos. Entre los que están hemodinámicamente estables se incluyen casos con riesgo muy dispar: desde los que cursan sin complicaciones y podrían seguir muy pronto el tratamiento en su domicilio a los que sufren una evolución tan grave como la de los que inicialmente muestran hipotensión arterial. Los Dres. José Luis Lobo y Agustina Rivas abordan en su artículo la posibilidad de detectar tempranamente a estos últimos pacientes para tratar de corregir el riesgo. Revisa los intentos descritos en este sentido y se inclina por y argumenta el uso conjunto de biomarcadores y ecografía, con interesantes reflexiones.

Por ser un asunto de constante presencia, la Dra. Pilar Cebolledo ofrece un panorama general informativo del empeoramiento del medio ambiente y del cambio climático actuales, y su relación con la salud respiratoria, invocando el protagonismo y responsabilidad del neumólogo en el esfuerzo por estimular la toma de conciencia de la población general.

El Dr. Antonio Martínez y colaboradores pasan revista a formas de consumo de tabaco en nuestra población, diferentes de la de fumar cigarrillo prefabricado. Además de presentar información sobre características y prevalencia de las formas más comunes, aportan datos que desmontan el mito de su menor repercusión sobre la salud, creencia muy difundida entre médicos y pacientes.

En plena época de la medicina racional y basada en pruebas, el uso de medicamentos placebo es indispensable en los ensayos clínicos controlados, que tanto han contribuido a mejorar y depurar el arsenal terapéutico. Con menor frecuencia, el uso tradicional del placebo subsiste de forma más o menos su-

brepticia. En ambas situaciones su efecto es mal conocido, notoriamente despreciado por unos e indebidamente usado por otros. Sin embargo, el efecto placebo es inherente a elementos de la relación paciente-médico merecedores de la atención del profesional consciente, interesado en racionalizar y mejorar su capacidad de aliviar. Estos aspectos se revisan en el artículo sobre el placebo incluido en el presente número.

Los posibles efectos deletéreos de la aspirina y, en general, de los antiinflamatorios no esteroideos sobre el asma están presentes en la memoria de los médicos que tratan enfermos asmáticos. Para evitar dichos efectos, la recomendación de administrar paracetamol cuando el asmático necesita un analgésico es una práctica generalizada. Ello confiere un interés especial al trabajo presentado por el Dr. Ramón Agüero sobre la posible implicación del paracetamol en el desarrollo y evolución del asma.

El síndrome bronquiectásico no relacionado con la Fibrosis Quística ha sido rescatado de su papel como simple comparsa de la EPOC con hipersecreción y ha pasado a merecer un interés particular y prioritario en algunos pacientes. El "rescate del anonimato" se ha debido al interés y esfuerzo de algunos grupos neumológicos que con su empeño han logrado mejorar la supervivencia y calidad de vida de pacientes anteriormente considerados de tratamiento incómodo y decepcionante. El Dr. Miguel Ángel Martínez y colaboradoras representan a uno de esos grupos y nos brindan su conocimiento y experiencia en el tratamiento actual de las bronquiectasias.

Una vez más, este nuevo número de Medicina Respiratoria pretende colaborar en la difusión de las posibilidades actuales y facilitar así la mejora continua de nuestra actuación.

DR. J. SANCHIS  
DR. V. SOBRADILLO

# La valoración pronóstica del tromboembolismo pulmonar

JOSÉ LUIS LOBO BERISTAIN

AGUSTINA RIVAS GUERRERO

Servicio de Neumología  
Hospital Universitario de Álava

Vitoria

e-mail: JOSELUIS.LOBOBERISTAIN@osakidetza.net

## RESUMEN

El Tromboembolismo Pulmonar (TEP) tiene un amplio espectro de presentación clínica que va desde la muerte brusca por insuficiencia ventricular derecha, a síntomas mínimos o incluso ausentes. Los casos con deterioro hemodinámico severo, lo que en la actualidad se conoce como **TEP de Alto riesgo**, requieren soporte vasopresor y fibrinólisis urgente, pero afortunadamente son una minoría.

Entre los pacientes sin inestabilidad hemodinámica se incluyen, a su vez, casos con un riesgo sustancialmente diferente. Para algunos la probabilidad de fallecimiento o complicaciones o es tan baja que podrían ser manejados domiciliariamente con seguridad, mientras otros tienen un el riesgo que les asemeja a los que debutan con hipotensión arterial. Para la detección de los primeros las Escalas Clínicas brindan un valor predictivo negativo muy elevado, aunque es probable que su utilización conjunta con biomarcadores como la troponina ultrasensible o el NT-proBNP pueda aumentar, hasta casi la perfección, su utilidad en este sentido. La detección fiable de los pacientes con riesgo elevado es más compleja. La ecocardiografía clásica tiene limitaciones a la hora de cuantificar la disfunción ventricular, aunque los nuevos parámetros como el TAPSE suponen un prometedor avance en este sentido. A pesar de ello el valor predictivo positivo que brinda para mortalidad directamente embólica, que es la única susceptible de abordaje con tratamiento fobrinolítico, resulta insuficiente. La utilización conjunta de biomarcadores y ecocardiografía podría permitir la selección de los pacientes que a pesar de mantener una aceptable presión arterial sistémica presentan un elevado riesgo evolutivo.

**PALABRAS CLAVE:** Tronboembolismo Pulmonar. Riesgo vascular. Biomarcadores.

## Introducción

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una enfermedad con un amplio espectro de gravedad en su presentación<sup>1,2</sup>. Aproximadamente un 5% de los pacientes presentan una obstrucción del lecho vascular pulmonar tan extensa que debutan clínicamente con hipotensión grave o en situación de shock cardiogénico. La gravedad y manejo de este sub-

grupo de pacientes, incluida la utilización de tratamiento fibrinolítico, es hoy un tema fuera de discusión.

Sin embargo la mayoría de los pacientes con TEP se presentan con síntomas mucho menos dramáticos como consecuencia de una intensidad menor de la obstrucción embólica, una mejor reserva cardiopulmonar, o ambos. En estos pacientes *sin inestabilidad hemodinámica* el riesgo de fallecimiento no es suficientemente alto como para justificar las complica-

ciones inherentes a la fibrinólisis, por lo que el tratamiento aconsejado es la anticoagulación convencional.

Los riesgos inherentes a la utilización de anticoagulantes, junto con un limitado conocimiento de los factores pronósticos en esta enfermedad han condicionado históricamente el manejo intrahospitalario de estos pacientes durante la fase inicial del tratamiento. Sin embargo, desde que se dispone de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) de fácil manejo, se viene planteando la posibilidad de tratamiento ambulatorio porque globalmente su mortalidad precoz oscila entre el 2 y el 8%<sup>3</sup>. Hay que tener en cuenta, además, que también este subgrupo de los TEP estables es heterogéneo, pues aunque lo compone una amplia mayoría de pacientes con un muy bajo riesgo de mortalidad (por debajo del 3%), también incluye una minoría con un riesgo cercano al de los pacientes que debutan con hipotensión sistémica<sup>2</sup>. La posibilidad de identificar estos subgrupos tiene un interés clínico innegable porque, por un lado los pacientes con mayor riesgo se podrían beneficiar de formas más agresivas de tratamiento<sup>4</sup> y por otro los pacientes de menor riesgo podrían ser tratados de forma ambulatoria<sup>5-7</sup>.

Este enfoque práctico tiene unas implicaciones que no se pueden perder de vista; la selección de pacientes de alto riesgo, con intención de escalonamiento terapéutico y fibrinólisis, se ha de basar en la valoración de la morbilidad y mortalidad directamente asociadas al propio TEP. Sin embargo cuando se trata de seleccionar los pacientes de bajo riesgo, con intención de manejo domiciliario, debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones y fallecimiento por cualquier causa, tanto las debidas al propio TEP, como las hipotéticamente derivadas del tratamiento anticoagulante o de las comorbilidades del paciente. Dicho de otra manera, las herramientas a utilizar para la selección de los pacientes de alto riesgo deberán brindar un elevado valor predictivo positivo (VPP) para *mortalidad por TEP*, y los sistemas de selección de pacientes de bajo riesgo tendrían que proporcionar un valor predictivo negativo (VPN) para *mortalidad por cualquier causa* suficientemente elevado.

## Las escalas clínicas

No es de extrañar, por tanto, que a lo largo de los últimos años se haya demostrado de una manera repetida y contundente que la mejor herramienta para seleccionar los pacientes de bajo riesgo son las Escalas Clínicas.

En efecto, la combinación de un conjunto de variables que tienen en cuenta la edad, las comorbilidades, y la repercusión clínica del embolismo puede llegar a ser tan sensible como para ofrecer un valor predictivo negativo cercano al 100%<sup>8</sup>. La más conocida de todas ellas fue elaborada por Aujeski y cols. hace ya casi una década; la escala PESI (Pulmonary Embolism Severity Index), que así se llama, ha sido validada con éxito en ámbitos muy diversos<sup>9</sup>, y la principal crítica que venía haciéndosele, la de su complejidad y escasa manejabilidad, se ha superado en un estudio más reciente que simplifica drásticamente el número y peso de las variables manejadas<sup>10</sup>. Estas Escalas clínicas son capaces de distinguir un subgrupo de pacientes (más del 30%) con un riesgo de fallecimiento o complicaciones inferior al 2%, y se vienen utilizando para la selección de pacientes a incluir en los programas pioneros (todavía experimentales) de tratamiento domiciliario del TEP<sup>7</sup>.

Queda todavía por aclarar si la adición de un criterio de disfunción ventricular permitiría aumentar todavía más ese VPN que ya brinda la Escala Clínica, pero al tener que cumplir otra condición añadida, reduciría el número de pacientes considerados de "bajo riesgo". Moores y cols.<sup>11</sup> en una amplia cohorte de más de 500 pacientes hemodinámicamente estables observaron que mientras el VPN de la escala PESI era de 98.9 [97.5-100], y el de la troponina-I es de 90.8 [87.9-93.7], la suma de ambos no mejoraba los resultados (VPN: 98.7 [96.8-100]). La troponina convencional no parece aportar nada, pero la *troponina ultrasensible* (hsTnT) podría reforzar la capacidad pronóstica de la escala clínica. Recientemente Lankeit y cols.<sup>12</sup> en un amplio estudio multicéntrico han observado que el VPN proporcionado por la escala PESI simplificada (sPESI) era de 99%, y con la adición de una hsTnT < 14 pg/mL subía hasta el 100%. Como contrapartida, sin embargo, los 214 pacientes (41%) considerados de bajo riesgo por la escala clínica, se veían reducidos a 127 (24%) si se añadía el requisito de tener además una hsTnT baja.

## Técnicas de imagen

### Angio-tc

La aportación de las técnicas de imagen en la estratificación pronóstica del TEP hemodinámicamente estable está también en discusión. La angio-TC se ha convertido indis-

tiblemente en la técnica de elección para el diagnóstico de TEP, y su disponibilidad es amplia en la mayoría de los hospitales de nuestro entorno. Las imágenes que genera permiten no sólo establecer el diagnóstico, sino también valorar la extensión de la obstrucción arterial, y la presencia o no de dilatación ventricular derecha. Se entiende que algunos autores hayan intentado encontrar en las imágenes que proporciona el estudio diagnóstico las claves para establecer simultáneamente el pronóstico de cada paciente. Si fuera así, no se necesitaría ninguna otra herramienta para establecer el pronóstico y decidir la alternativa terapéutica más apropiada.

Hace ya una década Quanaldi y cols.<sup>13</sup> se plantearon utilizar la angio-TC con este objetivo. Parecía lógico que si se había utilizado el índice de Miller para etiquetar un TEP de masivo o no masivo y según esto decidir si se indicaba tratamiento fibrinolítico, el grado de obstrucción determinado por angio-TC debería tener un valor similar. En una serie de 54 pacientes, y utilizando un complejo sistema que tenía en cuenta el número y grado de obstrucción de las ramas arteriales, consiguieron demostrar una asociación entre la obstrucción y la dilatación ventricular derecha medida por ecocardiografía. Los autores concluían que el índice de obstrucción en angio-TC podría utilizarse para gradar la gravedad del TEP, pero reconocían la necesidad de más estudios para aclarar su utilidad en la estratificación pronóstica y en la toma de decisiones terapéuticas.

Poco después, Araoz<sup>14</sup> y cols. en un estudio retrospectivo de 1.153 pacientes, y con el mismo método de cuantificación de la obstrucción, no observaron asociación entre la extensión embólica y el fallecimiento a los 30 días. Para los autores la cuantificación del grado de obstrucción arterial pulmonar mediante angio-TAC resulta muy laboriosa, y no se puede recomendar como herramienta para la estratificación pronóstica, ni la estrategia terapéutica. Sin embargo los mismos autores encontraron una asociación robusta entre la presencia de abombamiento del septo interventricular y la mortalidad, sugiriendo que más allá de la extensión del fenómeno embólico, era la presencia de *disfunción* ventricular derecha la que marcaba el pronóstico, como ya venían defendiendo los partidarios de utilizar la ecocardiografía para la estratificación pronóstica. En adelante, la atención de los radiólogos se desvió de la obstrucción arterial a las cámaras cardíacas. El cambio de enfoque parecía razonable

porque la sobrecarga ventricular derecha (verdadero condicionante del riesgo) depende, además de la extensión de las obstrucciones, de otros factores como la reducción del lecho vascular por enfermedad pulmonar previa, vasoconstricción secundaria al propio embolismo, cardiopatía preexistente, etc.

Varios estudios han evaluado la utilidad de la angio-TC de tórax en la estratificación de riesgo del TEP, todos ellos retrospectivos<sup>15-24</sup>. Las poblaciones estudiadas eran heterogéneas en términos de estado hemodinámico y comorbilidad. La prevalencia de patología asociada (tal como la insuficiencia cardíaca o la EPOC) tampoco se refleja en todos los estudios y cuando se especifica, varía ampliamente. Los criterios radiológicos de *disfunción* del ventrículo derecho también son diferentes según los estudios; todos utilizan el cociente entre el diámetro del ventrículo derecho y el del ventrículo izquierdo, pero con distintos puntos de corte (desde 0.9 hasta 1.5). También se han utilizado diferentes parámetros para definir la disfunción del ventrículo derecho, tales como el abombamiento del septo interventricular, el diámetro de las arterias pulmonares principales o el de la vena cava inferior, el grosor de la pared del ventrículo derecho, o la regurgitación de contraste en la vena cava inferior. Con estos criterios, la prevalencia de disfunción del ventrículo derecho ha oscilado entre el 22 y el 71%.

La significación pronóstica de la disfunción ventricular "radiológica" en estos estudios resultaba muy variable. En el estudio de Schoepf<sup>20</sup> et al., el VPP para *mortalidad por cualquier causa* a 30 días era de 16%, mientras en el de Van der Meer<sup>22</sup> el VPP para EP fatal (a 90 días) era del 10%. Ghuisen<sup>21</sup> et al, encontraron un aumento de casi 9 veces el riesgo de fallecimiento intrahospitalario *por cualquier causa*, mientras para Quiroz et al.<sup>19</sup> el VPP (en este caso para *mortalidad por cualquier causa* o escalada en el tratamiento a 30 días) era de 49%. Sin embargo, otros estudios han dado resultados negativos con las técnicas convencionales y sólo cuando se valoran las imágenes de reconstrucción cameral o el cálculo de volúmenes ventriculares se han descrito diferencias pronósticas significativas<sup>25,26</sup>.

En el momento actual el valor real de los hallazgos de la angio-TC para la estratificación pronóstica de los pacientes con TEP hemodinámicamente estable está todavía pendiente de aclarar. A este respecto, los hallazgos del recientemente finalizado estudio PROTECT, que ha incluido prospectivamente



más de 800 pacientes en 12 hospitales españoles y se encuentra en fase de análisis de resultados, pueden resultar concluyentes.

## Ecocardiografía

De todo lo arriba expuesto se intuye que el pronóstico de los pacientes con TEP hemodinámicamente estable depende en gran medida de la presencia o no de disfunción ventricular derecha, y el método más habitual en la práctica clínica para valorar el funcionamiento ventricular es la Ecocardiografía.

El respaldo experimental que sostiene su valor pronóstico en los pacientes con TEP aguda hemodinámicamente estables comenzó hace ya unos años. En el año 2000 Grifoni S y cols.<sup>27</sup> encontraron que en el subgrupo (31%) de pacientes con "disfunción ventricular derecha" (DVD), 6 (10%) desarrollaron shock durante su estancia hospitalaria, mientras que ninguno de los 97 con función ventricular derecha normal presentó complicaciones evolutivas. El estudio venía a confirmar lo que otros trabajos previos de menor entidad<sup>28,29</sup> habían encontrado, y se vio posteriormente reforzado por los hallazgos del Registro ICOPER<sup>30</sup>, que demostraban que la "hypokinesia" ventricular derecha era un predictor independiente de mortalidad a 30 días (HR: 1.94 [IC<sub>95</sub> 1.23-3.06]).

Unos años después, una revisión sistemática<sup>31</sup> llamaba la atención sobre el hecho de que en los cinco estudios publicados sobre el tema, la DVD se había evaluado de muy diferente manera. Para algunos autores la simple presencia de "hypokinesia" de la pared ventricular libre (subjektivamente evaluada) era sinónimo de DVD, mientras que la mayoría exigía una variable combinada, aunque tampoco homogénea, como criterio de disfunción. A pesar de esta limitación, cuando los 5 estudios se consideran globalmente, el RR no ajustado para predecir *mortalidad por cualquier causa* era de 2.41 [IC<sub>95</sub> 1.21-4.78]<sup>31,32</sup>, pero con un VPP para *mortalidad por EP* no superior al 5%<sup>33</sup>.

La heterogeneidad en el criterio diagnóstico de DVD ha sido siempre el punto débil de los defensores del valor de la ecocardiografía para el pronóstico de los pacientes con TEP. Esta falta de homogeneidad tiene sus razones. A diferencia del ventrículo izquierdo, que se contrae de una manera relativamente simétrica en los planos trasverso y longitudinal, la sín-

tole ventricular derecha comprende un complejo patrón de contracciones a lo largo de sus ejes largo y corto, además de rotación a lo largo de su eje longitudinal. Hay que añadir, además, que el exacto reconocimiento del límite endocárdico resulta muchas veces muy difícil debido a la natural trabeculación del miocardio ventricular derecho, lo que hace muy complicado cuantificar la reducción sistólica de sus diámetros, o de su área.

Como consecuencia, el método más adecuado para valorar la función sistólica derecha ha sido largamente debatido. Lo más clásico ha sido la evaluación cualitativa del movimiento de la pared ventricular derecha, que suele clasificarse como normal, o con "hypokinesia" moderada o intensa. La disfunción moderada o intensa suele ser fácilmente apreciable incluso para ecocardiografistas sin amplia experiencia, pero la inevitable variabilidad interobservador de la valoración cualitativa ha hecho que en los últimos años se haya desarrollado una serie de criterios cuantitativos (diámetro telediastólico de VD en paraesternal eje largo, ratio telediastólica de diámetros ventriculares en la proyección apical 4C, pico de velocidad de regurgitación tricuspídea, tiempo de aceleración de la eyección pulmonar, índice de "rendimiento" ventricular), que se han utilizado en diferentes combinaciones por los distintos autores. Sin embargo, la complejidad de esta valoración ha hecho que nunca haya sido ampliamente aceptada y, como consecuencia, en los últimos años se ha empezado a estudiar la utilidad de un nuevo método de cuantificación de la función ventricular derecha (el TAPSE [Tricuspid Plane Systolic Excursión]), que tiene la ventaja de ser muy reproducible y sencillo de determinar, y que se basa precisamente en las peculiaridades contráctiles arriba citadas. La dinámica ventricular derecha hace que el anillo tricuspídeo se mueva hacia un ápex estable durante la sístole y regrese hacia la base cardiaca durante la diástole. La mayor ventaja de estudiar el desplazamiento del plano tricuspídeo es que resulta sencillo de determinar porque es independiente de la trabeculación miocárdica y resulta medible en casi todos los pacientes, proporcionando una valoración numérica y reproducible de la función ventricular derecha<sup>34</sup>.

El interés despertado por este nuevo abordaje de la función ventricular derecha desde el momento de su descripción<sup>35</sup> movió a la realización de diversos estudios, como consecuencia de los cuales se supo pronto que el TAPSE se corre-

laciona estrechamente con la fracción de eyección del VD<sup>36</sup>, y que su reducción implica un pobre pronóstico en pacientes con cardiomiopatía dilatada<sup>37</sup>, o con IAM reciente de cara inferior<sup>38</sup>, así como en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar<sup>39,40</sup>.

Sin embargo, el valor clínico y la trascendencia pronostica del TAPSE en el tromboembolismo pulmonar está todavía por concretar, pues los escasos estudios publicados sobre el tema<sup>34, 41-43</sup>, pese a constatar una robusta asociación con los tradicionales parámetros de gravedad, no han conseguido demostrar su valor pronóstico, dado el escaso número de pacientes que todos ellos incluían. A este respecto los resultados del antes citado estudio PROTECT, que recoge prospectivamente el TAPSE y otras variables ecocardiográficas de más de 800 pacientes, han de resultar aclaradores.

## Biomarcadores

Aunque clásicamente se había aceptado que el factor de riesgo de mortalidad precoz en los pacientes con TEP hemodinámicamente estable era la presencia de disfunción ventricular derecha ecocardiográfica, en los últimos años algunos biomarcadores han emergido como herramientas prometedoras para la estratificación pronóstica de estos pacientes. Diversos estudios observacionales describieron, hace ya décadas, que en la fase aguda de algunos TEP especialmente graves se producía una elevación de la concentración sérica de troponinas cardíacas. No tardó mucho en demostrarse que esta elevación se asociaba a peor pronóstico, aunque parecía conveniente proceder a determinaciones repetidas para optimizar su valor predictivo negativo. En 2007 Becatini y cols<sup>44</sup> demostraban en un meta-análisis que a pesar de que los estudios publicados incluían pacientes con estado hemodinámico muy diverso o desconocido, que las troponinas utilizadas y los puntos de corte elegidos no eran homogéneos, y que los periodos de seguimiento eran diversos, los pacientes con TEP y troponina elevada tenían un riesgo de mortalidad a corto plazo por cualquier causa 5 veces mayor, y que este riesgo era similar en los 915 pacientes incluidos en los estudios (7) que se limitaban a pacientes sin inestabilidad hemodinámica. Sin embargo dos años más tarde Jiménez y cols<sup>45</sup> en un nuevo meta-análisis exclusivamente limitado a TEP estables, que incluía ya 9 estudios (1.366 pacientes) llamaban la atención sobre el he-

cho de que aunque la OR para mortalidad a 30 días era de 4.26 [IC 2.13-8.50], las razones de probabilidad eran demasiado pobres [LR (-) 0.59, y LR (+) 2.26] como para sacar conclusiones pronósticas que permitieran tomar decisiones terapéuticas.

En la actualidad el interés por la troponina en el TEP está centrado en la variante ultrasensible (*hsTnT*), como ya se ha comentado con anterioridad. Con este nuevo marcador de lesión miocárdica Lankeit y cols<sup>46</sup> en un estudio pionero en 2010, encontraban que con un punto de corte de 14 pg/ml el VPN para *curso clínico complicado* resultaban del 100%. El número de pacientes (156) sin embargo era insuficiente para aceptar como definitivos los hallazgos, pero recientemente el mismo grupo ha publicado<sup>12</sup> sus resultados con una amplia serie de más de 500 pacientes en los que el VPN obtenido era de 98%.

En la última década diversos estudios y metaanálisis<sup>47,48</sup> parecen sugerir que los péptidos natriuréticos poseen un valor pronóstico superior a las troponinas convencionales, y como tal se vienen recomendando para, por una parte seleccionar los posibles candidatos a tratamiento domiciliario<sup>6</sup>, y por otra a los susceptibles de modalidades más agresivas de tratamiento<sup>49</sup>.

El meta-análisis de Klok y cols<sup>47</sup> que incluía 4 estudios con BNP (261 pacientes) y otros 4 con NT-proBNP (410 pacientes), encontraba que la OR para mortalidad a corto plazo era de 7.56 [IC<sub>95</sub> 3.35-17.09]. El análisis, sin embargo, no tenía en cuenta el estado hemodinámico de los pacientes, cosa que si se planteaba el que poco después publicaban Lega y cols<sup>48</sup>, que incluía un subestudio limitado a los pacientes hemodinámicamente estables, en los que se demostraba un valor pronostico similar, con una OR para mortalidad a corto plazo de 8.2 [IC<sub>95</sub> 2.5-26.4].

Con puntos de corte de alrededor de 100 para el BNP y de 500 para el NTproBNP los VPN para mortalidad que se alcanzan en los diferentes estudios rondan el 98%. Aún más, con un punto de corte más "sensible" (<300) Vuilleumier y cols<sup>50</sup> encontraban que el VPN del NT-proBNP para *curso complicado* a 90 días era de 100% [IC<sub>95</sub> 92-100], frente al 91% [IC<sub>95</sub> 84-95] de la troponina I.

La sensibilidad que muestran los péptidos natriuréticos en puntos de corte bajos ha facilitado su utilización en el pro-

ceso de selección de pacientes para tratamiento domiciliario<sup>6</sup>, pero también se ha investigado la posible aportación que los niveles elevados de los mismos podría tener en la selección de los pacientes de riesgo especialmente alto. En efecto, entre los pacientes hemodinámicamente estables existe un subgrupo en quienes la disfunción ventricular es tan crítica que tienen un riesgo de fallecimiento cercano al de los pacientes que debutan con hipotensión<sup>2</sup>. Dado que los péptidos natriuréticos son unos biomarcadores de disfunción ventricular cuyos niveles plasmáticos tienden a ser paralelos a la severidad de la misma, es razonable esperar que las cifras muy elevadas proporcionen un alto VPP de mortalidad.

Diversos estudios han constatado que un BNP por encima de 500 o un NTproBNP mayor de 1.000 brindan un VPP elevado tanto para la presencia de disfunción ventricular ecocardiográfica, como para mortalidad, pero solo si se considera la presencia simultánea de un péptido elevado y disfunción ventricular por ecocardiografía, se obtienen VPPs tan elevados como para considerar la indicación de un escalonamiento terapéutico<sup>51,52,46</sup> que incluiría el tratamiento fibrinolítico.

Independientemente de este innegable valor de los péptidos natriuréticos, en los últimos años el interés por los biomarcadores cardiacos ha abierto otra nueva línea de investigación. Hallazgos pioneros<sup>53</sup> sugieren que la forma cardíaca de la proteína transportadora de ácidos grasos (H-FABP), un marcador precoz de daño miocárdico, podría ser superior a los niveles plasmáticos de troponina para la estratificación pronóstica del TEP hemodinámicamente estable. La HFABP, que nació también para el manejo del síndrome coronario agudo, tiene ventajas comparativas respecto a la troponina que se relacionan con su confinamiento al espacio citoplasmático, su pequeño tamaño molecular y su liberación ultrarápida tras la lesión.

El año 2007 Puls M y cols<sup>54</sup> en una cohorte de 107 pacientes, que incluía pacientes con inestabilidad hemodinámica, y estableciendo un punto de corte en 6ng/mL (el 27% de los pacientes lo superaban), observaron que 12 de ellos (el 41%) presentaban un curso clínico complicado (mortalidad por cualquier causa o complicaciones mayores a 30 días), mientras todos los pacientes con niveles normales tenían un curso clínico libre de eventos (OR: 71.45 [P<0.0001]). En el análisis multivariante la H-FABP (P < 0.0001), pero no la troponina T ni el NT-proBNP, predecía el resultado.

Cuando evaluaban una estrategia combinada de biomarcador + ecocardiograma, observaron que los pacientes con una H-FABP normal tenían un pronóstico excelente independientemente de los hallazgos ecográficos. Por el contrario, los pacientes con HFABP positiva tenían un 23.1% de eventos incluso con ecocardiograma normal, que aumentaba hasta el 57.1% si se añadía disfunción ventricular derecha ecocardiográfica (OR: 5.6 y 81.4, respectivamente).

El mismo grupo de autores comunicaba dos años después<sup>55</sup> su experiencia con una cohorte, ahora sí, restringida a pacientes con TEP hemodinámicamente estable, que son aquellos en quienes a fin de cuentas tiene interés el desarrollo de herramientas pronósticas. En una cohorte de 126 pacientes con un índice de eventos más acorde con el perfil de paciente hemodinámicamente estable (7%) comprobaron que entre los 29 pacientes por encima de un punto de corte de 6 ng/ml, 8 (28%) presentaron complicaciones, frente a 1 de 97 pacientes con niveles bajos de HFABP (VPN, 99%; p< 0.001). Tras la regresión logística una HFABP > 6 ng/mL se asociaba con un aumento de 36.6 veces el riesgo de muerte o complicación. El área bajo la curva ROC resultaba de 0.887 para la HFABP, mientras las respectivas de la troponina T y el NT-proBNP eran 0.681 y 0.665. Los autores comprobaron además que los valores negativos en el momento del diagnóstico permanecían negativos durante las siguientes 24 horas haciendo innecesaria la repetición de la determinación como venía siendo aconsejado para el caso de las troponinas. Ninguno de los estudios hasta ahora publicados, sin embargo, aclara si existe realmente una asociación entre los niveles de HFABP y la mortalidad a corto plazo, quizá como consecuencia de la reducida potencia estadística que brindaba su limitado número de pacientes. Un subestudio del antes citado PROTECT, ya en marcha, podría proporcionar datos relevantes al respecto.

De todo lo arriba recogido se intuye que la utilización conjunta de varios criterios podría aumentar la especificidad de los test aislados y proporcionar un VPP suficientemente elevado como para justificar el escalonamiento terapéutico. Varios autores han combinado los hallazgos ecocardiográficos con los diversos biomarcadores, e incluso con algunos *"marcadores de carga trombótica"*<sup>56,49</sup> que ya habían demostrado su valor pronóstico como el Dímero-D<sup>57</sup> o el dúplex venoso de extremidades inferiores<sup>58</sup>, obteniendo resultados prometedores.

## En resumen

Las Escalas Clínicas, y más si se utilizan en asociación con la troponina ultrasensible o el NT-proBNP, brindan un VPN suficientemente elevado como para seleccionar los pacientes con bajo riesgo, y permiten plantear su manejo domiciliario.

A la hora de cuantificar la disfunción ventricular, la ecocardiografía clásica tiene limitaciones que los nuevos parámetros como el TAPSE permitirán probablemente superar a corto plazo. Su utilización conjunta con algunos biomarcadores permitirá la selección de los pacientes que a pesar de mantener una aceptable presión arterial sistémica podrían beneficiarse de tratamiento fibrinolítico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454s-554s.
2. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-2315.
3. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1999;159:445-453.
4. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.
5. Otero R, Uresandi F, Jiménez D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2010;126:e1-e5.
6. Agterof MJ, Schutgens REG, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8:1235-41.
7. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-48.
8. Aujesky D, Obrosky S, Stone RA, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *AJRCCM* 2005;172:1041-46.
9. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;27:476-81.
10. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-89.
11. Moores L, Aujesky D, Jimenez D, et al. Pulmonary Embolism Severity Index and troponin testing for the selection of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;8:517-22.
12. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive Value of the High-Sensitivity Troponin T Assay and the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in Hemodynamically Stable Patients With Acute Pulmonary Embolism A Prospective Validation Study. *Circulation* 2011;124:2716-24.
13. Qanadli S, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT Index to Quantify Arterial Obstruction in Pulmonary Embolism: Comparison with Angiographic Index and Echocardiography. *AJR* 2001;176:1415-20.
14. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, et al. Pulmonary Embolism: Prognostic CT Findings. *Radiology* 2007;242:889-97.
15. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998;53:694-98.
16. Contractor P, Maldjian PD, Sharma VK, et al. Role of helical CT in detecting right ventricular dysfunction secondary to acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:587-91.
17. Collomb PD, Paramelle PJ, Calaque O, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur Radiol* 2003;13:1508-14.
18. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging* 2003;18:207-16.
19. Quiroz PR, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2401-04.
20. Schoepf PUJ, Kucher N, Kipfmueller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276-80.
21. Ghuysen P A, Ghaye B, Willems V, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005;60:956-61.
22. Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235:798-803.
23. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Enlarged right ventricle without shock in acute pulmonary embolism: prognosis. *Am J Med* 2008;121:34-42.
24. Lu MT, Cai T, Ersoy H, et al. Interval increase in right-left ventricular diameter ratios at CT as a predictor of 30-day mortality after acute pulmonary embolism: initial experience. *Radiology* 2008;246:281-7.

25. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ et al. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:841-49.
26. Stein PD, Matta F, Yaekoub AY, et al. Reconstructed 4-chamber views compared with axial imaging for assessment of right ventricular enlargement on CT pulmonary angiograms. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:342-47.
27. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:237-47.
28. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346-49.
29. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism; right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 34:479-87.
30. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber S. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.
31. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29:1569-77.
32. Jimenez D. Right ventricular dysfunction for prognosis in haemodynamically stable patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;21:2696-97.
33. Ten Wolde MT, Söhne M, Quak E, et al. Prognostic Value of Echocardiographically Assessed Right Ventricular Dysfunction in Patients With Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:1685-89.
34. Rydman R, Larsen F, Caidahl K, Alam M. Right Ventricular Function in Patients With Pulmonary Embolism: Early and Late Findings Using Doppler Tissue Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:531-37.
35. Hammarstrom E, Wranne B, Pinto FJ, Puryear J, Popp RL. Tricuspid annular motion. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:131-39.
36. Ueti OM, Camargo EE, Ueti AA, et al. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002;88:244-48.
37. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, Gavazzi A, Tavazzi L. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:837-842.
38. Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90:778-781.
39. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamara E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *AJRDCM* 2006;174: 1034-41.
40. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, Pasotti M, Serio A, Campana C, Viganò M. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 140:272-78.
41. Chung T, Emmett L, Mansberg R, et al. Natural History of Right Ventricular Dysfunction After Acute Pulmonary Embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:885-94.
42. Holley A, Cheatham J, Jackson J, Villines T. Novel quantitative echocardiographic parameters in acute PE. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:506-12.
43. Hugues T, Yaici K, Latcu DG, et al. Usefulness of tricuspid annular displacement (TAD) to identify right ventricular dysfunction in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Ann Cardiol Angiol (Paris)* 2011;60:27-32.
44. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a Meta-Analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
45. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-Based Risk Stratification of Patients With Acute Nonmassive Pulmonary Embolism Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2009; 136:974-82.
46. Lankeit M, Friesen D, Aschoff L, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31:1836-44.
47. Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain-Type Natriuretic Peptide Levels in the Prediction of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism A Systematic Review and Meta-analysis. *AJRCCM* 2008;178:425-30.
48. Lega JC, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax* 2009;64:869-75.
49. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al. Prognostic Factors for Pulmonary Embolism The PREP Study, A Prospective Multicenter Cohort Study. *AJRCCM* 2010;181:168-173.
50. Vuilleumier N, Le gal G, Verschuren F, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multi-center prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7:391-98.
51. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide or Troponin Testing Followed by Echocardiography for Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 2005;112:1573-79.
52. Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:1386-1390.

53. Kaczynska A, Pelters M, Bochowicz A, et al. Plasma heart-type fatty acid protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clinica Chimica Acta* 2006;371:117-123.

54. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2007;28,224-229.

55. Dellas C, Puls M, Lankeit M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2150-2157.

56. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2010;66:75-81.

57. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, et al. (2009) D-dimer levels and outcome in patients with acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2009;7, 1795-1801.

58. Jimenez D, Aujesky D, Diaz G, et al. Prognostic significance of concomitant deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *AJRDCM* 2010;181:983-991.

# Contaminación ambiental y salud respiratoria

PILAR CEBOLLERO RIVAS

Servicio Neumología B. Complejo Hospitalario de Navarra.

Correspondencia: c/ Irunlarrea 4. 31008 Pamplona.

e-mail: pilar.cebollero.rivas@cfnavarra.es

## RESUMEN

Respirar aire limpio es un derecho y un requisito básico para la salud y el bienestar humanos. Cada vez son más numerosas las pruebas que confirman el impacto que una mala calidad del aire tiene sobre la salud, especialmente si hablamos de salud respiratoria. En paralelo al desarrollo tecnológico se está produciendo un empeoramiento de las condiciones ambientales y un hecho, el cambio climático, considerado ya como inequívoco por la comunidad científica. El cambio tiene también un importante impacto sanitario sobre la población. De manera intermitente, pero no por ello menos importante, se producen situaciones concretas en las que la calidad del aire se deteriora de forma aguda, como sucede en determinadas catástrofes naturales y ocasionalmente las producidas por el hombre. La toma de conciencia sobre estos hechos es uno de los primeros pasos que la comunidad científica, incluidos los neumólogos, debe dar para aunar esfuerzos contra un problema que afecta directamente a nuestros pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** contaminación, medioambiente, pulmón, cambio climático, asma, EPOC.

## Introducción

La calidad del aire que respiramos sufre, paralelamente al desarrollo de los pueblos, un empobrecimiento progresivo que pone en peligro la salud de todos, en especial la de aquellos más vulnerables, como son los niños<sup>1</sup>, los ancianos y los que ya padecen enfermedades respiratorias previas. La polución, según definición de la OMS, es la contaminación

del medio ambiente por cualquier agente químico, físico o biológico que modifica las características naturales de la atmósfera. Las principales fuentes emisoras de polución son los vehículos a motor (figura 1), las calefacciones, la industria y los incendios forestales. Los contaminantes con mayor impacto sobre la salud son el CO, el ozono, las partículas (PM), el NO<sub>2</sub> y el SO<sub>2</sub><sup>2</sup>. Según una evaluación de la OMS son más de dos millones las muertes prematuras



Figura 1. El tráfico rodado constituye la principal causa de contaminación ambiental

que pueden atribuirse cada año a los efectos de la contaminación del aire y, aunque pueda parecer que sus efectos son más evidentes en los países más desarrollados, más de la mitad de esta carga recae sobre las poblaciones de países en desarrollo<sup>3</sup>.

## Material particulado (PM)

La OMS considera que la inhalación de PM es responsable de hasta 500.000 muertes anuales en todo el mundo<sup>4</sup>. En función de su tamaño, las partículas se dividen en PM10 cuando son menores de 10 micras, PM 2,5 si son inferiores a 2,5 micras y PM1 o nanopartículas si son inferiores a una micra. Todas ellas son capaces de alcanzar la vía aérea y las PM 2,5 incluso el parénquima pulmonar. Pueden además constituir un vehículo perfecto para transportar tóxicos

químicos con el consecuente daño para la salud<sup>5</sup> y se han asociado con mortalidad de causa cardiovascular. En un reciente trabajo, Brook y colaboradores concluyen que hay una relación causal entre la exposición a PM 2.5 y la morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular<sup>6</sup>, y también se ha descrito una relación con una pérdida de función pulmonar<sup>7</sup> y un aumento de la mortalidad de causa respiratoria por exacerbación de asma o EPOC con un aumento de incidencia de infecciones respiratorias e ingresos hospitalarios<sup>8</sup>.

## Ozono

El ozono (O<sub>3</sub>) es el resultado de una reacción fotoquímica en la que participan el NO<sub>2</sub>, los hidrocarburos y la radiación ultravioleta. Es capaz de inducir inflamación en las vías superiores e inferiores. Tras su inhalación se ha encontrado un incremento en los niveles de neutrófilos, eosinófilos, e inter-



leucinas 6 y 8 en el lavado broncoalveolar<sup>9,10,11</sup>. Está presente en la llamada "smog" de verano y llega a constituir hasta el 90% del nivel total de oxidantes en ciudades con tráfico intenso que gozan de veranos soleados, como pueden ser las ciudades mediterráneas o las de California en EEUU. Su asociación con mortalidad de cualquier causa es menos firme que en el caso de las PM, pero contribuye de forma clara a un aumento de morbilidad por enfermedades respiratorias<sup>12</sup>. Stafoggia y colaboradores<sup>13</sup> analizaron un total de 127.860 defunciones en 10 ciudades distintas de Italia y analizaron su posible asociación con la exposición al ozono. Encontraron que un aumento de  $10 \mu\text{gr}/\text{m}^3$  de los niveles de ozono se asociaba con un aumento de 1.5% en la mortalidad, con un lapso de tiempo entre la exposición y el fallecimiento de 0 a 5 días. Como en otros estudios, los pacientes diabéticos, los ancianos y en este caso también las mujeres fueron los grupos más vulnerables<sup>13</sup>.

## Dióxido de Nitrógeno

La concentración de  $\text{NO}_2$  es más abundante en el aire de regiones industriales y urbanas, siendo el tráfico rodado la principal fuente de producción. Se trata también de un elemento oxidante aunque en menor intensidad que la del ozono, si bien puede ser su precursor. Sus efectos sobre las vías aéreas son menos consistentes según los estudios, aunque se ha descrito un aumento de la hiperrespuesta bronquial tras inhalar una mezcla de aire con  $\text{NO}_2$  y  $\text{SO}_2$ <sup>14</sup>.

## Dióxido de Azufre

Procede fundamentalmente de las industrias que usan combustible con alto contenido en Azufre. Los efectos son más intensos cuando se respira a alta frecuencia y por la boca, hecho que sucede, por ejemplo, al hacer un esfuerzo. Incrementa el riesgo de síntomas de asma y rinitis alérgica, tal y como demostraron Arnedo-Pena y colaboradores en población escolar<sup>15</sup>.

## Partículas diesel

A pesar de los esfuerzos por controlar la calidad del aire, en los últimos años hemos asistido a un aumento progresivo en el uso de vehículos con motor diesel. Estos motores producen hasta 100 veces más partículas que los motores de gasolina

y 10 veces más  $\text{NO}_2$ , aldehídos y sustancias químicas como los hidrocarburos aromáticos. Estas partículas producen irritación de mucosas pero, además, tras una exposición crónica se ha comprobado un aumento en la producción de esputo y un empeoramiento de la función pulmonar<sup>16</sup>.

## Contaminación y asma bronquial

La contaminación ambiental se ha relacionado con el empeoramiento de los síntomas en pacientes ya diagnosticados de asma, pero también con cambios en la prevalencia de la enfermedad. Respecto al control de la enfermedad, McCreanor y colaboradores<sup>17</sup> estudiaron en un grupo de 60 pacientes asmáticos estables, el efecto de la exposición al tráfico rodado, tras pasear durante dos horas por Oxford Street (calle en la que sólo está permitido el tráfico de autobuses, todos ellos equipados generalmente con motor diesel), en comparación con el paseo por el vecino Hyde Park. El resultado fue un empeoramiento funcional significativo aunque asintomático, así como un aumento en los marcadores de inflamación neutrofílica tras el paseo por Oxford Street, la zona más contaminada<sup>17</sup>. En un reciente trabajo, Strickland y su grupo<sup>18</sup> examinaron en niños diagnosticados previamente de asma la asociación a corto plazo entre la exposición a un ambiente polucionado y las visitas a urgencias. Tras valorar las visitas de 91.386 niños, encontraron que la exposición a partículas procedentes del tráfico y el ozono se asocia de forma independiente con el aumento en la tasa de visitas a urgencias; el lapso de tiempo entre la exposición y la agudización es corto, produciéndose en las primeras 24 horas<sup>18</sup>. Otro estudio reciente relaciona la exposición al polvo producido en las tormentas de arena del desierto de Toyama en Japón. Se midió el índice de ingresos en niños de 1 a 15 años en los hospitales del área de Toyama entre febrero y abril de 2005-2009. Se registraron un total de 620 ingresos, la concentración de polvo se midió con un analizador de polarización de luz (LIDAR) que permite distinguir el polvo de partículas minerales y otras partículas. Durante el tiempo del estudio se produjeron seis eventos con una concentración de polvo superior a  $100 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ . Se demostró una asociación positiva entre la exposición en días de alta concentración y las hospitalizaciones por exacerbación asmática. En cuanto al papel que la contaminación pueda jugar en la aparición de nuevos casos de asma, re-

cientes trabajos como el de Clark<sup>19</sup>, que al estudiar a todos los niños nacidos entre 1999 y 2000 en British Columbia (Canada) y seguirlos durante tres y cuatro años, identificaron a 3.482 que cumplían los criterios definidos para considerarlos casos de asma (9% de la muestra total). Se encontró un aumento significativo del riesgo del diagnóstico en aquellos con exposición temprana a CO, NO, NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub> y carbón y con la proximidad a los puntos de emisión. El mayor riesgo se observó con la exposición a contaminantes relacionados con el tráfico, con una OR de 1.08 (95% CI, 1.04-1.12) para un aumento de 10 µgr/m<sup>3</sup> de NO<sub>2</sub> y de 1.10 (1.06-1.13) para un aumento de 100 µgr/m<sup>3</sup> de CO.

Gehring y colaboradores<sup>20</sup> relacionaron la exposición a PM y el desarrollo de asma en los primeros años de vida examinando a una cohorte de niños desde el nacimiento hasta los ocho años de edad. Las familias cumplimentaron cada año un cuestionario y en el último año casi todos los niños habían realizado pruebas funcionales y de sensibilización alérgica. Encontraron una asociación significativa entre la exposición a PM<sub>2.5</sub>, y la incidencia de asma: Odds Ratio 1.28 (1.10-1.49), con la prevalencia de asma: OR 1.26 (1.04-1.51) y con la prevalencia de síntomas de asma: OR 1.15 (1.02-1.28). El potencial efecto que la exposición a los contaminantes procedentes del tráfico puede tener sobre la sensibilización alérgica es menos claro. No obstante, en un reciente trabajo, Kim encontró en una población de niños de Corea, un aumento en el desarrollo de nueva sensibilización alérgica relacionada de forma significativa con la exposición a Ozono<sup>21</sup>.

## Contaminación y EPOC

De la misma forma que sucede en el asma, los pacientes con EPOC sufren los efectos deletéreos de la exposición a aire contaminado. Hace ya algunos años varios estudios encontraron relación entre las exacerbaciones de la enfermedad y niveles altos de contaminantes. Dichas exacerbaciones producen ingresos hospitalarios que, en algunos estudios, se han encontrado duplicados por cada incremento de 10 µgr/m<sup>3</sup> de PM<sub>2.5</sub><sup>22</sup>. Respecto al desarrollo de EPOC atribuible a la exposición a contaminantes las cosas no están tan claras. Es cierto que se reconoce como uno de los nuevos factores desencadenantes de la enfermedad en documentos

oficiales como el de la ATS, en el que Eisner y colaboradores resumen las evidencias al respecto<sup>23</sup>. No obstante, otros estudios a largo plazo no han encontrado estas pruebas<sup>24</sup>. Cabe destacar, sin embargo, que otros autores han relacionado la exposición con un descenso significativo en el FEV1 de pacientes seguidos entre los 10 y 18 años de edad. El número de pacientes con FEV1 por debajo del 80% fue 4.9 veces mayor entre los expuestos a altos niveles de PM<sub>2.5</sub><sup>25</sup>. En la EPOC, al igual que en el asma, la distancia a la fuente de exposición parece ser un factor determinante<sup>26</sup>. Sí parece más clara la relación entre la exposición a contaminantes interiores como los productos derivados de la combustión de biomasa y el desarrollo de obstrucción bronquial. Este hecho es particularmente importante en países en vías de desarrollo pero no debemos olvidar que en nuestro entorno quedan aún pacientes, especialmente mujeres, que durante su infancia y años posteriores pudieron estar expuestas a este tipo de contaminantes generados por las cocinas económicas o calefacciones de leña que se usaban en épocas anteriores<sup>23</sup>. Al igual que sucede con la susceptibilidad individual al efecto del tabaco, las consecuencias de la exposición a contaminantes también parece ligada a determinantes genéticos<sup>27</sup>.

## Contaminación e infección respiratoria

La influencia que la contaminación atmosférica pueda tener sobre la incidencia de infección respiratoria está menos estudiada. Sin embargo, son numerosos los trabajos que describen un aumento en los ingresos hospitalarios por descompensación de EPOC que puede acarrear incluso un incremento de la mortalidad<sup>28</sup>. Los estudios relativos al aumento del riesgo de padecer neumonía presentaban en buena parte limitaciones de método<sup>29</sup>. En 2010, Neupane y colaboradores establecieron la relación entre el aumento de la susceptibilidad a padecer neumonía comunitaria en pacientes mayores de 65 años y la exposición a largo plazo a contaminantes provenientes fundamentalmente del tráfico. En concreto, encontraron una relación con la exposición a NO<sub>2</sub> y PM<sub>2.5</sub><sup>30</sup>. Respecto a los niños, un meta-análisis de estudios realizados en sociedades en vías de desarrollo, estima un OR de 1,78 (95% CI, 1.45-2.18) para padecer neumonía grave en niños expuestos a humo de biomasa y otros combustibles ricos en PM<sup>31</sup>.

Estudios en experimentación animal demostraron ya hace algunos años la asociación entre la exposición a contaminantes y la infección vírica, como en el caso del NO<sub>2</sub> y el aumento de mortalidad en ratones<sup>32</sup>.

## Cambio climático y salud respiratoria

El interés que la comunidad científica ha demostrado por el clima y su relación con la salud no es tan reciente como pueda parecer. La Asociación Clínica y Climatológica Americana comenzó su andadura en el siglo XIX y tuvo en Samuel Solly a uno de sus mejores exponentes. En el año 1884 publicó un estudio en el que relacionaba la evolución de 1.779 pacientes con tuberculosis tras cambios en sus respectivas residencias, elegidas en función del clima<sup>33</sup>. Más de un siglo después, la misma asociación se hizo eco de la importancia que el clima tiene sobre nuestra salud y de las consecuencias presentes y futuras del cambio climático<sup>34</sup>.

En la época más reciente de nuestro planeta la actividad humana está alterando el clima. El mecanismo más importante es el incremento acelerado en la concentración atmosférica de gases de efecto invernadero; los principales gases

contaminantes se muestran en la tabla I. El efecto invernadero que inicialmente facilitó que la vida fuese posible en la tierra está, por su desproporcionado aumento, amenazando el futuro de la misma. Durante el siglo XX la temperatura media de la tierra ha aumentado 0,6°C y dos terceras partes de este aumento se han producido desde 1975<sup>35</sup>. El cambio climático, a diferencia de las variaciones naturales del clima, se produce a lo largo de decenios o en escalas cronológicas aún más amplias. Hasta ahora, estos cambios se habían producido de forma natural a lo largo de siglos o milenios por causas como la deriva continental, los diversos ciclos económicos, las variaciones en la energía solar o a la actividad volcánica. Es en las últimas décadas cuando la acción humana tiene un importante impacto en la composición atmosférica y provoca con ello un cambio climático global<sup>36</sup>. La definición de la Convención Marco de las Naciones Unidas usa el término cambio climático sólo para referirse al cambio producido por causas humanas; se entiende por tanto que es el "cambio de clima atribuido directa o indirectamente a la actividad humana, que altera la composición de la atmósfera mundial y que se suma a la variabilidad natural del clima observada durante períodos comparables". En 2007, el Panel Internacional para el Cambio Climático reconoce como inequívoco el cambio climático basándose en una serie de

GAS	ACTIVIDAD
Vapor de agua	
Dióxido de Carbono	Combustibles fósiles, producción de cemento, cambios en el uso del suelo
Metano	Combustibles fósiles, arrozales, vertederos, ganado
Óxido nitroso	Fertilizantes, combustión industrial
HFC 23	Electrónica, refrigerantes
HFC 134a	Refrigerantes
HFC 152a	Procesos industriales
Tetrafluorometano	Producción de aluminio
Hexafluoroetano	Producción de aluminio
Hexafluoruro de azufre	Fluidos dieléctricos

Tabla I. Principales gases de efecto invernadero  
Modificada de "El clima en peligro; guía sobre el IV informe del IPCC".

Resultados concluyentes	
<b>Cambios observados en el clima, sus efectos y sus causas</b>	➔ El calentamiento es inequívoco, como demuestran observaciones tales como: - aumento de las temperaturas medias del aire y del mar y elevación del nivel medio del mar - fusión generalizada de la nieve y el hielo
	➔ Los cambios observados en muchos sistemas biológicos y físicos son consistentes con el calentamiento: - muchos sistemas naturales en todos los continentes y océanos están afectados
	➔ Entre 1970 y 2004, las emisiones de gases de efecto invernadero han aumentado un 70%, en términos de su potencial de calentamiento global.
	➔ Las concentraciones de metano (CH <sub>4</sub> ), dióxido de carbono (CO <sub>2</sub> ) y óxido nitroso (N <sub>2</sub> O) son ahora mucho más altas respecto a lo que fueron sus medias habituales durante muchos miles de años antes de la industrialización (1750).
	➔ Es "muy probable" que la mayor parte del calentamiento producido durante los últimos 50 años esté causada por los incrementos de los gases de efecto invernadero antropogénicos.
<b>Causas y proyecciones de los futuros cambios climáticos y sus impactos</b>	➔ Las emisiones globales de GEI –gases de efecto invernadero- continuarán creciendo durante décadas a menos que se pongan en marcha nuevas políticas para reducir el cambio climático y para promover un desarrollo sostenible.
	➔ Se prevé un calentamiento de aproximadamente 0,2°C por década durante las próximas dos décadas (para diversos escenarios del IPCC).
	➔ Los cambios en el presente siglo serán mayores que en el siglo XX "muy probablemente".
	➔ El calentamiento será mayor en la tierra que en el mar, y en las latitudes altas del hemisferio norte.
	➔ Cuanto más se calienta el planeta, menos CO <sub>2</sub> puede absorber de forma natural.
	➔ El calentamiento y la elevación de los niveles del mar continuarán durante siglos, incluso aunque las emisiones de GEI se reduzcan y las concentraciones se estabilicen, debido a las retroalimentaciones y el retardo temporal entre causa y efecto.
	➔ Si las concentraciones de GEI en la atmósfera se doblan, respecto a los niveles pre-industriales, es "muy probable" que el aumento de las temperaturas medias globales sea superior a 1,5°C en comparación con dicho período.
<b>Respuestas al cambio climático</b>	➔ Se está produciendo ya una cierta adaptación planificada al cambio climático, pero es necesario hacer mucho más para reducir la vulnerabilidad.
	➔ A largo plazo, un cambio climático no mitigado excederá "probablemente" la capacidad de adaptación de las personas y de los sistemas naturales.
	➔ Muchas tecnologías para mitigar el cambio climático están ya disponibles o probablemente lo estarán hacia 2030. Pero se necesitan incentivos e investigación para mejorar su efectividad y reducir su coste.
	➔ El potencial económico de la mitigación, a costes desde menos de cero a 100 \$USA por tonelada de CO <sub>2</sub> equivalente, es suficiente para compensar el crecimiento previsto de emisiones globales o reducirlas por debajo de sus niveles actuales para 2030.
	➔ Una mitigación temprana permite ganar tiempo para estabilizar las emisiones y reducir, retrasar o evitar sus impactos. El desarrollo sostenible y una adecuada política en sectores aparentemente no ligados al clima ayudan a estabilizar las emisiones. La reducción tardía de las emisiones aumenta el riesgo de impactos más severos del cambio climático.

Figura 2. Informe IPCC 2007

resultados concluyentes (figura 2). El clima global se hace más cálido, produciendo sequía en regiones cada vez más extensas; el régimen de precipitaciones se está modificando y se prevé la aparición de fenómenos extremos cada vez más frecuentes. El aumento del nivel del mar puede producir aumentos migratorios de las poblaciones costeras. Las principales consecuencias sanitarias de los efectos del cambio climático se recogen en la tabla II<sup>37</sup>. A la vista de dichos efectos, estas consecuencias se producen en los países en vías de desarrollo; no obstante el impacto no se produce de forma exclusiva en esas regiones. Se calcula que el 50% de la población mundial vive en ciudades y que en 2030 esta cifra puede alcanzar el 60%. Las grandes ciudades (figura 3), por su concentración de grandes vías urbanas y el descenso en la ventilación que puede acarrear la concentración de edificios, producen el llamado efecto "Urban Heat Island" que

puede contribuir a elevar aún más el grado de temperatura. Las olas de calor son uno de los efectos deletéreos sobre la salud que conlleva el cambio climático, como la de 2003, que produjo un aumento en el número de ingresos hospitalarios y de la mortalidad por causa respiratoria y cardiovascular en distintos países de Europa<sup>38</sup>, siendo el hecho más marcado en los países mediterráneos, en donde el aumento de mortalidad alcanzó un 21.8%. El efecto fue mayor entre la población anciana, en las mujeres y en los enfermos respiratorios crónicos. Otro de los efectos sobre enfermos respiratorios descrito es la influencia que las tormentas tienen en enfermos asmáticos. En una interesante revisión de D'Amato en 2007, se describen diversas epidemias de asma coincidentes con tormentas ocurridas en estaciones del año con alta concentración de alérgenos en la atmósfera<sup>39</sup>. En un artículo posterior, el mismo autor describe la influencia

SUCESOS	IMPACTO EN LA SALUD
Olas de calor	Golpes de calor (especialmente en niños y ancianos), aumento de enfermedades respiratorias y cardiovasculares
Alteraciones en los patrones de precipitación	Aumento de las enfermedades mediadas por vectores (Malaria, Dengue, etc.)
Precipitaciones extremas	Aumento de enfermedades propagadas por agua contaminada: diarrea (cólera...)
Sequías	Malnutrición: niños, países en vías de desarrollo. Estrés psicosocial entre granjeros y campesinos.
Ciclones y tormentas	Muertes e incapacidades Daños en la infraestructura sanitaria Pérdida de propiedades y tierra: migración
Aumento del nivel del mar	Desaparición de tierras: aumento migratorio

Tabla II. Modificada de WHO, 2009. Protecting Health From Climate Change: Connecting Science, Policy and People, World Health Organization, Geneva.



Figura 3. La ciudad de Tokio concentra a más de 12 millones de habitantes.

del cambio climático sobre las enfermedades alérgicas como un fracaso en el equilibrio entre los efectos positivos, como sería la presencia de menos infecciones respiratorias invernales, al ser estos más suaves y los negativos, que serían fundamentalmente un comienzo más temprano de la estación polínica (que además puede ser más larga e intensa), un aumento en las precipitaciones extremas y un posible transporte a larga distancia de pólenes y polución<sup>40</sup>.

En 2009, la European Respiratory Society (ERS) publicó su declaración sobre el cambio climático y las enfermedades respiratorias<sup>41</sup>. En ella reconoce el efecto directo sobre las vías respiratorias, la influencia de los niveles de polución (ozono, partículas y lluvia ácida) y la de los niveles de polen, pero también manifiesta las limitaciones en el conocimiento actual del tema. Deja cuestiones por resolver como el mapa polínico europeo, los cambios socioeconómicos o el cambio en el uso del suelo de nuestro entorno. Las predicciones se basan por el momento en modelos. Insta a la población, al personal sanitario, a la propia ERS y a las autoridades a trabajar en favor de la adaptación y mitigación, dado que nos encontramos ante un problema de salud de importancia capital.

## Exposición ambiental en grandes catástrofes

En determinadas circunstancias los accidentes naturales y no tan naturales, hacen que la población se vea expuesta a un empeoramiento súbito de la calidad del aire. A continuación se exponen brevemente tres ejemplos de catástrofes y sus consecuencias sobre la salud.

### Atentado al World Trade Center New York.

Se han cumplido ya más de diez años desde el trágico atentado contra las torres gemelas de Nueva York. La magnitud de la catástrofe y su seguimiento se han plasmado en un número abultado de publicaciones que reflejan las consecuencias que la exposición de un elevado número de personas a una elevada concentración de tóxicos han tenido desde un punto de vista sanitario. En una reciente publicación, a propósito del décimo aniversario, se hace un repaso a las principales consecuencias observadas entre la población expuesta y las preguntas que aún quedan por resolver. Entre las primeras cabe destacar que, aunque el mecanismo de

acción aún no está completamente aclarado, los supervivientes que estuvieron expuestos a la nube de polvo de forma temprana sufrieron síntomas de vías respiratorias altas y bajas que persistieron especialmente en los grupos que tuvieron una exposición más intensa. En los primeros cinco o seis años siguientes la incidencia de asma se multiplicó por tres entre los expuestos. La población de bomberos, estudiada mediante la realización seriada de espirometría, presentó una pérdida de función pulmonar. La mayor parte de los síntomas y los nuevos diagnósticos de asma se produjeron en el primer año. No hay estudios que demuestren el aumento de incidencia de asma años más tarde o una aparición tardía de pérdida de función pulmonar. Cabe destacar la elevada presencia de síndrome de estrés post-traumático que muchas veces coexiste con los síntomas respiratorios. Entre las cuestiones aún por resolver está la relación que esta exposición pueda tener con las enfermedades intersticiales pulmonares o la afectación de las pequeñas vías aéreas<sup>42</sup>. Sobre este último asunto, ese mismo año se publicó un estudio sobre la evolución funcional de residentes y trabajadores de la zona y su relación con la persistencia de síntomas. Se demostró una asociación positiva entre la persistencia de síntomas y la alteración de las pequeñas vías aéreas diagnosticada mediante oscilometría de impulsos<sup>43</sup>.

### Terremoto de Japón.

#### Accidente nuclear de Fukushima

En Marzo de 2011 un terremoto de magnitud 9 sacudió la costa este de Japón produciendo más de 14.000 muertes. El terremoto dañó la central nuclear de Fukushima. Lógicamente, por la proximidad temporal de los hechos aún no se conocen las consecuencias sanitarias de dicho accidente, pero Christodouleas y colaboradores han publicado un artículo de revisión que resume los efectos de accidentes ocurridos anteriormente<sup>44</sup>. El tipo de instalación y construcción del núcleo del reactor resulta sumamente importante. Las consecuencias del accidente de Chernobyl y de la planta de Three Mile Island en Pensilvania fueron completamente distintas. En esta última, debido a sus características, se liberó una mínima cantidad de radiación, en contraste con lo sucedido en la primera de ellas. En cuanto a la forma de actuar hay tres posibilidades. La exposición corporal (total o parcial) que únicamente afecta al personal más cercano, es decir trabajadores de la planta, la contaminación externa y la contaminación interna (por ingesta o inhalación. Otro de los

factores influyentes es el tipo de radioisótopos liberados: mientras que los de muy baja o muy larga semi-vida o los gaseosos no causaron contaminación interna o externa, el  $I^{131}$  resultó una importante fuente de morbilidad por su permanencia en los reactores y por su capacidad de incorporarse al suelo, contaminando así la cadena alimentaria. Las principales consecuencias de la radiación son el daño del DNA; si se produce el proceso de reparación resultaría inocua y si se produce disfunción celular llevaría a un aumento en la carcinogénesis o a la muerte celular. El tipo de lesión dependerá de los factores antes expuestos, entre otros. El tipo de radiación y la tasa de dosis son muy distintos en un accidente nuclear y en una bomba atómica. El tipo de efecto puede ser agudo, no visto hasta el momento en población general en accidentes nucleares, consistente en síntomas digestivos, cutáneos y hemáticos según la gravedad, y crónico reflejado fundamentalmente en un aumento en la incidencia de cáncer. En Chernobyl estuvieron expuestas más de cinco millones de personas; principalmente sufrieron contaminación por  $I^{131}$  e isótopos de Cesio. Se demostró un importante aumento de cáncer de tiroides entre la población infantil. Probablemente, con el seguimiento a más largo plazo, pueda detectarse un aumento de leucosis y cáncer no tiroideo. En Three Mile Island, se observó un aumento inicial que no se confirmó y pareció deberse a un screening más exhaustivo. Los autores concluyen que, afortunadamente, el número de sucesos de este tipo no es frecuente y por tanto la experiencia médica no es muy amplia; recomiendan por tanto el establecimiento de protocolos de actuación.

## Erupciones volcánicas y salud respiratoria

Otro gran accidente reciente, en este caso natural, fue la erupción del volcán Eyjafjallajökull, al sur de Islandia. La emisión a la atmósfera de una importante cantidad de gases y cenizas ocasionó un trastorno en el transporte aéreo que afectó a toda Europa. Gudmundsson publicó en 2011 una revisión sobre los efectos de las cenizas volcánicas<sup>45</sup>. Se calcula que 500 millones de personas en el mundo viven con un riesgo de exposición potencial (vivienda a <10km de distancia de un volcán que haya estado activo a lo largo de la historia). Erupciones de gran magnitud como la ocurrida en Islandia en 1783 llegaron incluso a producir un cambio en el clima europeo que se asoció con un aumento de la mor-

talidad en Inglaterra y con una importante hambruna en la propia Islandia por la muerte de la mitad del ganado del país. Más recientemente, la erupción del Monte Santa Elena en el Estado de Washington se asoció a un aumento en el número de ingresos hospitalarios y de asistencia a urgencias por causa respiratoria. En 1995 tras la erupción del volcán Montserrat, en las Colinas Soufrie, se multiplicaron por cuatro los síntomas respiratorios en niños menores de 12 años. En la última erupción en Islandia, el 25% de la composición de las cenizas eran PM10. La composición habitual de las emisiones es por un lado material sólido (tefrita y cenizas) y por otro material gaseoso (CO, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ClH, HD, SH<sub>2</sub> y radón). Se conocen bien los efectos de la exposición aguda que son fundamentalmente irritativos en vías respiratorias altas y bajas. Los efectos a largo plazo no se han descrito por el momento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quian Z, Chapman RS, Hu W, Wei F, Korn LR, Zhang J. Using air pollution based community clusters to explore air pollution health effects in children. *Environ Int* 2004;30:611-20.
2. [http://www.who.int/phe/health\\_topics/outdoorair/en/index.html](http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/en/index.html)
3. Guía de calidad del aire de la OMS relativa al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actualización 2005.
4. United Nations Environment Program and World Health Organization Report. Air pollution in the world's megacities. A report from the United Nations Environment Program and World Health Organisation. *Environment* 1994; 36:5-37.
5. Zhiquiang O, Siegmann K, Keller A, et al. Nanoparticle air pollution in major cities and its origin. *Atmospheric Environment* 2000; 34: 443-451
6. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:2331-2378.
7. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, Keidel D, Bayer-Oglesby L et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007; 357:2338-2347
8. Pope A, Thun M, Namboodiri M. et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:669-674.

9. D'Amato G, Cecchi L, D'Amato, M Liccardi G. Urban air pollution and climate Change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20(2):95-102.
10. Devlin RB, McDonnell WF, Mann R. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4:72-81.
11. Balmes JR, Aris RM, Chen LL et al. Effects of ozone on normal and potentially sensitive human subjects. *Respir Rep Health Eff Inst* 1997; 78:1-37.
12. Jerrett M, Burnett RT, Pope CA et al. Long-term ozone exposure and mortality. *N Engl J Med* 2009; 360:1085-1095
13. Stafoggia M, Forastiere F, Faustini A et al. Susceptibility factors to ozone-related mortality: a population-based case-crossover analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:376-384.
14. Devalia JL, Rusznak C, Davies RJ. Allergen/irritant interaction - its role in sensitization and allergic disease. *Allergy* 1998; 53:335-345.
15. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Carvajal I, et al. Contaminación del aire y síntomas recientes de asma, rinitis alérgica y eczema atópico en escolares de 6 y 7 años. *Arch Bronconeumol* 2009; 45 (5):224-229.
16. Ried M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:221-8.
17. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ. Respiratory Effects of Exposure to Diesel Traffic in Persons with Asthma. *N Engl J Med* 2007; 357:2348-58.
18. Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, Flanders WD, et al. Short term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 12:307-316
19. Clark NA, Demers PA, Karr CJ, et al. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2010; 118:824-290
20. Gehring U, Wijga AH, Brauer M et al. Traffic related air pollution life. *Am J Respir Cirt Care Med* 2010; 181:596-603.
21. Kim Bj, Kwon JW, Seo JH et al. Association of ozone exposure with asthma, allergic rhinitis, and allergic sensitization. *Ann Alergy Asthma Immunol* 2011; 107:214-219.
22. Dominici F, Peng RD, Bell ML et al. Fine particle air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2006; 295:1127-1134.
23. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:693-718
24. Gotschi T, Sunyer J, Chinn S, et al. Air pollution and lung function in the European Community respiratory health survey. In *J Epidemiol* 2008; 37:1349-1358
25. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F et al. The Effect of Air Pollution on Lung Development from 10 to 18 Years of Age. *N Engl J Med* 2004; 351:1057-1067
26. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res* 2005; 6:152.
27. Grigg J. Particulate matter exposure in children. Relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:564-569.
28. Zanobetti A, Bind MA, Schwartz J. Particulate air pollution and survival in COPD cohort. *Environ Health* 2008; 7: 48-57
29. Zanobetti A. Air Pollution and Pneumonia. The "old man" has a new "friend". *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:5-6.
30. Naupane B, Jerret M, Burnett RT, Marrie T, Arain A, Loeb M. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of hospitalization with community-acquired pneumonia in older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 47-53.
31. Dherani M, Pope D, Mascarenhas M, Smith KR, Weber M, Bruce N. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Org* 2008; 86: 390-398.
32. Jakab GJ, Modulation of pulmonary defense mechanisms against viral and bacterial infections by acute exposures to nitrogen dioxide. *Respir Rep Health Eff Inst* 1988; 20: 1-38
33. Lindberg D, Howe S. My flying machine was out of order. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 2009; 120: 99-110.
34. Luber G, Puredent N. Climate change and human health. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2009; 120:113-117.
35. Cambio climático y salud humana. Riesgos y respuestas. OMS 2003. ISBN 92 4 359081 2.
36. Albritton FL, Meiro-Filho LG. Technical Summary. In: *Climate Change 2001: the scientific basis. Contribution of Working Group I on the Third Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge University Press, Cambridge. United Kingdom and New York, NY.
37. WHO, 2009. *Protecting Health From Climate Change: Connecting Science, Policy and People*, World Health Organization, Geneva.
38. Dippoliti D, Michelozzi P, Marino C, et al. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. *Environmental Health* 2010; 9:37-45.
39. D'Amato G, Liccardi G, Frenguelli G. Thunderstorm-asthma and pollen allergy. *Allergy* 2007; 62:11-16.



40. D'Amato G, Cecci L. Effects of climate change on environmental factors in respiratory allergic diseases. *Clinical and Experimental Allergy*, 38; 1264-1274
41. Ayres J.G., Forsberg B., Annesi-Maesano I. et al. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement. *Eur Respir J* 2009; 34: 295–302
42. Thorpe LE, Friedman S. Health consequences of the World Trade Center Disaster. A 10th Anniversary Perspective. *JAMA* 2011; 306:1133-1134.
43. Friedman S, Maslow CB, Reibman J, et al. Case-control study of lung function in World Trade Center Health registry area residents and workers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:582-589.
44. Christodouleas JP, Forrest RD, Ainsley CG, Tochner Z, Hahn S, Glastein E. Short-term and long term health risks of nuclear-power plant accidents. *N Engl J Med* 2011; 364:2334-2341.
45. Gudmundsson G. Respiratory health effects of volcanic ash with special reference to Iceland. A review. *Clin Respir J* 2011; 5:2-9.

# Efectos nocivos del tabaco en formas de consumo no habituales. Consideraciones sobre su abordaje terapéutico

ANTONIO MARTÍNEZ VERDASCO, SERGIO ALCOLEA BATRES, CARLOS VILLASANTE FERNÁNDEZ-MONTES

Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario La Paz, MADRID

Correspondencia: Dr. Carlos Villasante  
Servicio de Neumología, Hosp. La Paz, Pso. Castellana 261, 28046 Madrid

e-mail: cvillasa@separ.es

## RESUMEN

En España, el tabaquismo afecta al 30% de los mayores de 16 años y está relacionado con el 14% de la mortalidad. Aunque el consumo de tabaco en forma de cigarrillo prefabricado es el predominante, en años recientes está aumentando el uso de otras formas menos frecuentes, como el de cigarrillo liado, la pipa, el cigarro puro, la inhalación nasal o el mascardo. Las particularidades epidemiológicas de estas formas alternativas y sus repercusiones sobre la salud son el objeto del presente artículo.

El fumador de cigarrillo liado suele ser más joven, con menos recursos económicos y nivel de educación inferior que el de cigarrillo prefabricado. Además, aquel suele creer que dicho hábito es menos dañino para la salud, aunque la realidad muestra los mismos efectos nocivos. El fumador exclusivo de pipa no supone más del 2% del total de fumadores, es varón y de edad alrededor de los 50 años, mayor que el de cigarrillo. Los datos disponibles parecen indicar que las diferencias de morbilidad y mortalidad entre los fumadores de las diferentes formas, dependen más de la intensidad y frecuencia de inhalación que de la propia manera en que se consume el tabaco.

Las pruebas disponibles contradicen la tan extendida creencia de que fumar en pipa o puro son formas menos nocivas de consumir tabaco; es incuestionable que no pueden aconsejarse como alternativas al cigarrillo.

**PALABRAS CLAVE:** Tabaquismo. Formas de consumo.

## Introducción

El tabaquismo es una enfermedad crónica que afecta al 30% de la población general española mayor de 16 años de edad, lo que supone unos 11 millones de fumadores en nuestro país<sup>1</sup>. El tabaco es el responsable directo de más de 53.000 muertes cada año, estimándose que en 2006, el 14% de la mortalidad que se produjo en España, se relacionaba con él. Es de destacar que más de 16.000 muertes fueron debidas a patología oncológica, fundamentalmente

carcinoma broncopulmonar y 10.000 fueron atribuibles a otras patologías respiratorias, principalmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>2</sup>. Pero el consumo de tabaco no sólo es relevante en estos dos procesos, sino que también juega un papel destacado en otras patologías, como la cardiovascular, alérgica, odotoestomatológica, digestiva, obstétrica, otorrinolaringológica y psiquiátrica.

La edad de inicio en la adicción es muy precoz, alrededor de los 17 años en nuestro país. El 40% de los menores de 16

años ha consumido ocasionalmente tabaco y el 8% fuma regularmente<sup>1</sup>. Entre las causas que propician el consumo entre los más jóvenes están: el bajo precio, fácil accesibilidad, aceptación social y la publicidad.

De entre las diferentes variedades de tabaco existentes en el mercado, el consumo de cigarrillos manufacturados es la predominante, con una tasa de mercado en 2010 del 85%<sup>3</sup>. Sin embargo, en los últimos años se ha producido un aumento del consumo de otras formas de tabaco "no habituales", como el tabaco de liar, la pipa y los puros, en detrimento de los cigarrillos, hecho fundamentalmente explicado por el menor precio de estos últimos y el argumento de contener menos aditivos, siendo menos perjudicial para la salud.

En este artículo se pretenden revisar la epidemiología de cada forma de consumo, así como sus implicaciones sobre los efectos de salud y algunas consideraciones específicas sobre el tratamiento de la deshabituación.

## Tabaco de liar

### A. Epidemiología del consumo

En el año 2008, la prevalencia estimada de consumo de tabaco de liar se cifraba en el 8,7% de los fumadores, según el Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo<sup>4</sup>. Sin embargo, en los últimos años, se ha producido un incremento considerable de su venta, más de un 60% en 2010, acumulando un aumento total del consumo del 200% desde 2007. En la actualidad, los datos de cuota de mercado en nuestro país se acercan al 15%, esperándose un incremento lineal<sup>3</sup>.

Existen varias razones para explicar este fenómeno, como son su menor precio frente al tabaco manufacturado y la creencia extendida entre la población de contener menos aditivos, lo que le haría menos nocivo. Estas dos afirmaciones hacen que el hecho sea especialmente preocupante, ya que favorecen el acceso e inicio a adolescentes. Estos datos coinciden con las encuestas de salud de otros países, donde su consumo ha aumentado de forma paralela al incremento de tasas del tabaco manufacturado, como en Gran Bretaña, Australia, Francia, Noruega y Estados Unidos<sup>5,6</sup>.

El perfil característico del fumador de tabaco de liar es, en general, el de un varón joven, con bajos recursos económicos y menor nivel educacional, en comparación con consumidores

de cigarrillo manufacturado<sup>7</sup>. El consumo diario es similar, aunque con una tendencia a realizar mayor número de caladas por pitillo, más profundas y más largas, por lo se acompaña de una mayor dependencia de la nicotina<sup>6,8</sup>.

### B. Estudios poblacionales sobre sus efectos en la salud

Una de las razones esgrimidas por los consumidores de tabaco de liar es su menor toxicidad frente al tabaco manufacturado. De hecho, O'Connor et al, en una encuesta realizada sobre más de 13.000 individuos, encontraron que el 25% pensaban que las formas no habituales de consumo de tabaco, eran menos dañinas para la salud que los cigarrillos convencionales<sup>9</sup>. Resultados similares han encontrado Overland et al, en Noruega<sup>10</sup>.

#### a. Composición:

En la elaboración de este tabaco se produce un proceso, documentado desde el siglo XVII, en el que se le añaden todo tipo de compuestos al tabaco ya picado, con el fin de hacerlo más "apetitoso". En Estados Unidos se usan más de 600 aditivos durante la manufactura de los productos derivados del tabaco, estimándose que el 10% del peso del tabaco manufacturado se debe a estas sustancias. Las razones por las que se añaden son: aumentar la porción de nicotina libre y con ello su poder adictivo (fundamentalmente realizado por el efecto alcalinizante del amoniaco), mejorar el sabor, intensificar el aroma, producir un humo menos denso (por lo tanto menos visible, reduciendo la percepción de humo ambiental) y para mantener la humedad del producto. En un estudio realizado por Chapman en 2003, en el que se comparaba la tasa de aditivos de dos formas diferentes de tabaco (manufacturado y de liar) de la misma marca, se encontró que el preparado de tabaco para liar, contenía hasta un 22% más cantidad de aditivos que el otro<sup>11</sup>.

Por otra parte, el cigarrillo manufacturado presenta una composición similar en cada una de sus unidades, mientras que el prepararlos manualmente implica una heterogeneidad en la cantidad de tabaco usado, compactación, ausencia de filtro y distinta calidad del papel que hacen difícil su comparación. En cualquier caso, el uso de filtro reduce la cantidad de nicotina y alquitrán inhalado, y la porosidad del papel hace que se eliminen mayor número de sustancias volátiles<sup>12</sup>.

### b. Carcinógenos:

Si la composición del tabaco de liar es similar a la del manufacturado, es de esperar que sus efectos nocivos sean igualmente similares. Existen varios estudios que han demostrado niveles similares de sustancias cancerígenas. Shabab et al.<sup>13</sup> compararon diversas sustancias, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, aminas aromáticas y heterocíclicas, aldehídos, además de otros compuestos inorgánicos carcinogénicos, no encontrando diferencias significativas entre ambas formas de tabaco.

El consumo de tabaco de liar produce los mismos efectos sobre la salud que el manufacturado. Existen estudios en los que se ha demostrado que todas las formas de tabaco, incluyendo aquellas menos extendidas como el de mascar, producen un incremento del riesgo cardiovascular<sup>14</sup>, de patología respiratoria y oncológica. Aunque el riesgo es similar para todas las labores, el desarrollo de carcinoma de laringe y cavidad oral se ha relacionado con el consumo de tabaco negro y tabaco de liar sin filtro<sup>15</sup>.

### c. Consideraciones específicas sobre el tratamiento

Si bien no existe ningún abordaje específico para los consumidores de tabaco de liar y, en principio, se podrían aplicar las mismas pautas que a los fumadores de otros preparados, existen algunos condicionantes que hacen que estos pacientes planteen un reto mayor para el profesional sanitario<sup>16</sup>:

- Menor motivación socioeconómica para dejarlo.
- Escasa sensación de perjudicial, al existir la creencia de ser una forma de tabaco más "natural".
- Dependencia psicológica mayor.
- Inferior número de intentos previos de abstinencia.

Por lo tanto, se puede concluir que el tabaco de liar es, al menos, tan dañino para la salud como el tabaco manufacturado, con una composición similar, pero a precios mucho más asequibles, facilitando el inicio o mantenimiento del consumo, ofreciendo un producto "refugio" en aquellos fumadores con menores recursos económicos y dificultando los intentos de deshabituación.

## La pipa y los puros

### A. Epidemiología del consumo

El producto más consumido por los fumadores diarios son los cigarrillos. En España, los fumadores exclusivos de pipa (FPi) o puro (FP) representan, según las encuestas de salud de la segunda mitad del siglo XX, menos del 1-2% de la prevalencia global del consumo de tabaco<sup>17</sup>; estas cifras son mayores en otros países y pueden variar con la edad. Según la Encuesta Nacional de Salud española de 2001, el 88,7% de los fumadores diarios consumía cigarrillos, el 1,9% puro, el 0,2% pipa y el 9,2% varios de estos productos<sup>18</sup>. Dentro del estudio IBERPOC se definieron varias características de los FP en España: sexo masculino casi exclusivo, edad superior a la de los fumadores de cigarrillo (FC), con una media de 50 años, estratos educacionales deprimidos y una falsa impresión de seguridad o menor riesgo respecto a los FC<sup>19</sup>.

Estas cifras son muy diferentes de las de otros países. Así, en 2006 se encontraron en EEUU aproximadamente un 1% de fumadores de pipa (la mayoría blancos y de elevado nivel cultural) y un 6% de puro, porcentajes que han ido en aumento durante los últimos años merced a una equivocada percepción de seguridad con estas formas de consumo y una agresiva campaña de promoción y glamour<sup>20</sup>. Un estudio en Ohio<sup>21</sup> muestra un incremento reciente del consumo de puro y de purito (4,3% y 3,3% respectivamente, frente a un 23,1% de FC). En este medio, además, la edad de consumo es más baja y existe un mayor equilibrio entre sexos.

### B. Estudios poblacionales sobre sus efectos en la salud

#### a. Estudios sobre absorción y mediadores

Todas las formas que permiten consumir el tabaco (cigarrillos, tabaco mascado, tabaco esnifado, pipas y cigarros puros) tienen la capacidad de generar dependencia de la nicotina y producir síndrome de abstinencia<sup>18</sup>. Además, el humo de todas estas formas contiene los mismos componentes y carcinógenos. La corriente principal del puro contiene mayor concentración de nicotina, benceno, hidrocarburos aromáticos policíclicos, cianuro de hidrógeno, óxidos de nitrógeno, N-nitrosaminas, amoníaco y monóxido de carbono (CO) que la corriente principal del cigarrillo. La absorción

de nicotina se favorece, además, por el pH alcalino del humo del puro. Está también demostrada una alta exposición ambiental a estas sustancias por parte de los llamados fumadores pasivos o involuntarios (FI). No obstante, la absorción de los diferentes componentes puede variar según el patrón de inhalación. Los estudios que han evaluado la absorción diferencial de tabaco según el formato de consumo mediante sustancias marcadoras de exposición o índices biológicos o metabólicos son recientes y bien definidos<sup>19, 20,22-25</sup>. Así, Funck-Brentano<sup>22</sup> solo encuentra el consumo de cigarrillos como único predictor independiente de actividad de la citocromo P-450-1A, una de las vías carcinogénicas más importantes propuestas para el humo del tabaco (no así el de pipa o puros), si bien arguye que es más importante el comportamiento a la hora de fumar (si se inhala o no el humo) que la modalidad. Este hecho se confirma en el reciente y potente estudio de Rodríguez<sup>23</sup> sobre 3.528 participantes, de los que 484 tenían historia de haber fumado pipa o puro, pero sólo el 12 % no referían haber fumado cigarrillos regularmente. En el estudio, los FC mostraron los mayores niveles de cotinina en orina, seguidos de los FPi, y por último los FP. No obstante, debe recordarse que una menor absorción de cotinina no significa necesariamente una menor exposición a productos dañinos, y que la mayoría de FPi o FP son o han sido FC, inhalan más<sup>24</sup> y tienen niveles más altos. En general, estos datos son concordantes con los del estudio IBERPOC y relacionables, como hemos dicho, con los patrones de inhalación, ya que más del 70% de los FP, el 46% de los FP ex-FC y solo el 9% de los FC refirieron no inhalar nunca el humo<sup>19</sup>.

## b. Enfermedades

### 1.- Mayor morbilidad general

Durante los últimos años se han publicado estudios epidemiológicos que vienen acumulando cada vez más pruebas de un mayor riesgo de patologías diversas en FP y FPi, aunque en general es más bajo que en FC. Concretamente en el primer caso, sobre 1546 FP seguidos durante más de tres décadas, Iribarren atribuyó a los puros un riesgo relativo (RR) de 1,27 en el caso de la cardiopatía isquémica (CI), un 1,45 para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), un 2,02 para el cáncer del tracto aero-digestivo superior y un 2,14 para el carcinoma broncogénico (CB), con una marcada rela-

ción dosis-respuesta. En el caso de cáncer orofaríngeo y del tracto aero-digestivo superior se demostró además un efecto sinérgico con el consumo de alcohol<sup>20</sup>.

### 2.- Aumento de la mortalidad

El hábito de fumar puro o pipa se ha asociado no solo a diversas morbilidades, sino también a una elevada mortalidad. Recientemente, Streppel, en un potente estudio prospectivo y a largo plazo demostró una reducción significativa de la esperanza de vida por enfermedad cardiovascular, EPOC o CB, si bien inferior a la apreciada en FC (4,7 frente a 6,8, y en grandes FC 8,8 años)<sup>26</sup>. Henley ya había comunicado una asociación del consumo en pipa a una mayor mortalidad por cáncer de pulmón (RR 5), orofaríngeo (3,90), esofágico (2,44), colorrectal (1,41), pancreático (1,61) y laríngeo (13,1), a EPOC (2,98), enfermedad coronaria (1,30) y cerebrovascular (1,27). Dichos riesgos se incrementaban con la dosis y duración del hábito y la profundidad de las inhalaciones, y disminuían con los años de suspensión del mismo<sup>30</sup>.

Un aspecto interesante es el posible efecto sobre la tasa de mortalidad tras suspender el hábito de fumar cigarrillos y cambiar el consumo a la modalidad de puro o pipa. En este sentido, Wald encuentran mayor mortalidad por EPOC, CB y CI en el grupo que cambió el consumo respecto a los que dejaron de fumar<sup>28</sup>.

### 3.- Tos, expectoración y enfermedad pulmonar obstructiva

Se ha demostrado una mayor incidencia de patología obstructiva crónica de la vía aérea en FPi y FP. Por un lado, existe una mayor prevalencia de tos y expectoración crónicas en estos fumadores<sup>19,29</sup>. A este respecto, Brown encontró una tasa mayor de estos síntomas en FPi (unas 2,5 veces más que los no fumadores) que en los FP (1,35 veces más). En ambos casos estas tasas eran mayores en los que referían haber fumado también cigarrillos<sup>29</sup>. Por otro lado, en los estudios de Lange (Dinamarca, con 2.400 FC, 233 FPi y 1.700 FP o de puritos)<sup>30</sup> y Rodríguez (EEUU, con 56 fumadores de pipa o puros, 1.424 de cigarrillos y 428 de ambos)<sup>23</sup> se demostró una mayor caída de la función pulmonar que afectó a todas las categorías de fumadores. En el primero de los estudios citados<sup>30</sup>, existió mayor caída del FEV1 en FP y FPi que reconocían inhalar el humo, in-

cluso mayor que en los FC, en relación con un doble o triple consumo real de tabaco. En el segundo estudio<sup>23</sup>, la caída del FEV<sub>1</sub> fue modesta y no llegó a la significación estadística en FP o FPI exclusivos, fue alta y significativa en FC individuales y aún mayor en fumadores combinados, con una asociación inversa de la relación n.º de pipas-año con el FEV<sub>1</sub> que no se modificó por el consumo de cigarrillos y de la relación puros-año, con una relación FEV<sub>1</sub>/FVC que sí se modificó con la relación paquetes-año de cigarrillos.

#### 4.- Neoplasias: carcinoma broncogénico, del tracto aero-digestivo superior, vesical y pancreático

En el momento actual disponemos de suficientes pruebas acumuladas que aseguran un mayor riesgo de sufrir diversos tipos de tumores, independientemente de lo ya referido al hablar de mortalidad. Los estudios de casos-controles de los años 80<sup>31-32</sup> ya demostraron un mayor riesgo de CB en FP y FPI, aunque mucho menor que en FC; riesgo dependiente de la carga de tabaco consumida y de si existía la costumbre de inhalar y en fumadores que también consumían cigarrillos, con odd-ratios (OR) de 16 en FC, 12,3 en FPI o FP que inhalaban, 10,5 en fumadores mixtos de pipa o puro y cigarrillo, frente a 3,1 del global de FP y 1,9 de FPI<sup>31</sup>. Este aumento del riesgo se ha confirmado en estudios más potentes<sup>33-34</sup>. La revisión más reciente, sobre un total de 102.395 hombres seguidos durante 9 años en varios países europeos, situó el incremento del riesgo frente a no fumadores de cáncer de pulmón, tracto aero-digestivo superior y de vejiga en 2,2 en FP exclusivos, 3 en FPI y 5,3 en FC, con mayores cifras en fumadores activos y que inhalaban el humo<sup>33</sup>. En el caso específico de los carcinomas del tracto aero-digestivo superior, los FPI y FP sí alcanzaron cifras de riesgo similar a las de los FC, e incluso fueron ligeramente superiores a éstos en carcinomas de cavidad oral y orofaringe, sobre cargas tabáquicas equivalentes<sup>35</sup>.

Igualmente han aparecido pruebas cada vez más claras de la relación entre el consumo de tabaco en todas sus formas, aunque con un mayor riesgo en el caso de los cigarrillos en el carcinoma vesical (OR para FC 3,5; FPI 1,9; FP 2,3)<sup>36</sup> y pancreático, para los que dos meta-análisis recientes muestran un aumento del riesgo en FP y FC, similar o incluso algo superior en el caso de los FP,

que persistía durante diez años tras suspender el hábito, con una OR para FP o FPI activos de 1,47, y para ex-FP o ex-FPI de 1,29<sup>36</sup>. Respecto al tumor pancreático no ha encontrado una relación significativa para los FPI<sup>37</sup>.

#### 5.- Enfermedad coronaria y otras patologías vasculares

Se trata de un grupo de patologías de naturaleza multi-causal, en el que estudios recientes resaltan, como se ha dicho, con suficiente nivel de prueba, el tabaquismo en forma de puros como factor de riesgo independiente, tanto en morbilidad como en mortalidad por cardiopatía coronaria<sup>20,38</sup>. El riesgo relativo respecto a no fumadores se ha calculado en 1,13 para los FPI, 1,30 para los FP (menor y similar, respectivamente, al riesgo de los FI) y 1,75 para los FC<sup>39</sup>. Estas diferencias se atribuyen al menor porcentaje de fumadores que inhalan y a la menor frecuencia de consumo en los dos grupos que nos atañen, que activaría durante menos tiempo la agregación plaquetaria<sup>28,39</sup>. La relación es débil, no significativa, con el accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico y con la vasculopatía periférica en el global de FP. No obstante, en el caso de fumadores de más 5 puros al día, sí existe riesgo para enfermedad arterial periférica<sup>20</sup>.

#### 6.- Enfermedad oral y periodontal

Se ha descrito un mayor riesgo, que se reduce al abandonar el hábito, de desarrollar además de las neoplasias malignas ya citadas, otras patologías orales tales como lesiones precancerosas, enfermedad periodontal y gingival, caries y pérdida de piezas dentarias o fallos en implantes<sup>40</sup>.

#### C. Conclusiones y tratamiento específico

Como hemos visto, hoy son incontestables las pruebas que contradicen la creencia antes muy extendida de que tanto fumar puros como pipa eran formas seguras de consumir tabaco, ya que incrementa entre otros el riesgo de cáncer y de enfermedad cardiovascular y produce muerte prematura, por lo que no puede respaldarse su consumo como alternativas al cigarrillo<sup>41-42</sup>. Hoy por hoy carecemos de abordaje específico para estos subgrupos de fumadores, por lo que para abordar su tratamiento tendremos en cuenta las consideraciones generales vigentes para los FC<sup>43</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Encuesta Nacional de Salud 2006. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2006/encuestaNacionalSalud2006.pdf>
2. Banegas J., López-Ganan R., Bañuelos-Marco B., Gonzalez-Enriquez J., Villar-Alvarez F., Martín-Moreno J. M., Córdoba-García R., Pérez-Trullen A., and Jiménez-Ruiz C. 2011. [Smoking-attributable deaths in Spain, 2006]. *Med Clin.(Barc.)*. 136:97-102.
3. Avance de resultados del ejercicio anual finalizado el 30 de Septiembre de 2010. Altadis España, Imperial Tobacco Group PLC. Disponible en: <http://www.altadis.com/index.asp?PageID=38&NewsID=2035>
4. Encuesta sobre conocimientos, actitudes, creencias y conductas en relación al consumo del tabaco. Encuesta CNPT 2008. Disponible en: [http://www.cnpt.es/doc\\_pdf/Informe\\_Encuesta\\_08.pdf](http://www.cnpt.es/doc_pdf/Informe_Encuesta_08.pdf)
5. Shabab L, West R, Mc Neill A. The feasibility of measuring puffing behaviour in roll-your-own cigarette smokers. *Tobacco control* 2008;17:17-23.
6. Young D, Borland R, Hammond D, et al. Prevalence attributes of roll-your-own smokers in the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tobacco control* 2006;15:76-82.
7. Leatherdale ST, Kaiserman M, Ahmed R. The roll-your-own cigarette market in Canada: a cross-sectional exploratory study. *TOB Induc Disease* 2009;5:5.
8. Laugesen M, Epton M, Frampton CM, Glover M, Lea RA. hand-rolled cigarette smoking patterns compared with Factory made cigarette smoking in New Zealand men. *BMC Public Health* 2009;9:104.
9. O'Connor RJ, Mc Neill A, Borlan R, et al. Smoker's beliefs about the relative safety of other tobacco products: findings from the ITC collaboration. *Nicotine Tob Res* 2007;9:1033-42.
10. Øverland S, Hetland J, Aarø L E. Relative harm of sinus and cigarettes: what do Norwegian adolescents say? *Tob Control* 2008;17:422-425.
11. Champman S. Pesticide residue, additives, and Freon use in Australian tobacco manufacturing. *Tobacco Control* 2003;12:45-53.
12. Darral KG, Figgings JA. Roll-your-own smoke yields: theoretical and practical aspects. *Tobacco Control* 1998;7:168-75.
13. Shabab L, West R, Mc Neill A. A comparison of exposure to carcinogens among roll-your-own and factory-made cigarette smokers. *Addict Biol* 2009;14:315-20.
14. Henley SJ, Thun MJ, Chao A, Calle EE. Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:853-61.
15. Smith RP. Laryngeal cancer. The basics. The University Pennsylvania Cancer Centre. En: *Oncolink, Abramson Cancer Centre, University of Pennsylvania*, 2003.
16. Li J, Grigg M, Wwerasekera D, Yeh LC. Characteristics and quitting success of roll-your-own versus tailor-made cigarettes smokers. *NZMJ* 2010;123:64-73.
17. Fernández E, Schiaffino A, García M, Saltó E, Villalbí JR, Borràs JM. Prevalencia del consumo de tabaco en España entre 1945 y 1995. Reconstrucción a partir de las Encuestas Nacionales de Salud. *Med Clin (Barc)* 2003;120:14-6.
18. Becoña, E. (Ed.) (2004). *Monografía tabaco [Monografía]*.
19. Jiménez-Ruiz CA, Sobradillo V, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, Miravittles M, Villasante C, Fernández-Fau L. Síntomas respiratorios y diagnóstico de EPOC en fumadores de distintas labores de tabaco. Resultados del estudio IBERPOC. *Arch Bronconeumol*. 2002 Nov;38:530-535.
20. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD: Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *New Engl J Med* 340: 1773-80, 1999.
21. Borawski EA, Brooks A, Colabianchi N, Trapl ES, Przepyszny KA, Shaw N, Danosky L. Adult use of cigars, little cigars, and cigarillos in Cuyahoga County, Ohio: A cross-sectional study. *Nicotine Tob Res*. 2010; 12:669-73.
22. Funck-Brentano C, Raphael M, Lafontaine M, et al. Effects of Type of Smoking (Pipe, Cigars or Cigarettes) on Biological Indices of Tobacco Exposure and Toxicity. *Lung Cancer*. 2006; 54: 11-18.
23. Rodríguez J, Jiang R, Johnson WC, McKenzie BA, Smith LJ, Barr RG. The association of pipe and cigar use with cotinine levels, lung function and airflow obstruction: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2010;152:201-10.
24. Pechacek TF, Folsom AR, de Gaudermaris R, Jacobs DR Jr, Luepker RV, Gillum RF, Blackburn H. Smoke exposure in pipe and cigar smokers. Serum thiocyanate measures. *JAMA*. 1985 Dec 20; 254:3330-2.
25. Henningfield, JE, Hariharan, M., and Kozlowski, LT Nicotine content and health risk of cigars. *JAMA* 1996; 276: 1857-1858.
26. Streppel, M. T., Boshuizen, H. C., Ocke©, M. C., Kok, F. J., & Kromhout, D. (2007). Mortality and life expectancy in relation to long-term cigarette, cigar and pipesmoking: The Zutphen Study. *Tobacco Control*, 16(2), 107-113.
27. Wald NJ, Watt HC. Prospective study of effect of switching from cigarettes to pipes or cigars on mortality from three smoking related diseases. *BMJ*. 1997;314:1860-1863.
28. Brown CA, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Prevalence of chronic cough and phlegm among male cigar and pipe smokers: results of the Scottish Heart Study. *Thorax* 1993; 48:1163-7.
29. Lange P, Groth S, Nyboe J, Mortensen J, Appleyard M, Jensen G et al. Decline of the lung function related to the type of tobacco smoked and inhalation. *Thorax* 1990; 45: 22-6.
30. Higgins IT, Mahan CM, Wynder EL. Lung cancer among cigar and pipe smokers. *Prev Med*. 1988 Jan;17(1):116-28.

31. Benhamou S, Benhamou E, Flamant R. Lung cancer risk associated with cigar and pipe smoking. *Int J Cancer*. 1986 Jun 15; 37:825-829.
32. McCormack, V.A.; Agudo, A.; Dahm, C.C.; Overvad, K.; Olsen, A.; Tjønneland, A.; Kaaks, R.; Boeing, H.; Manjer, J.; Almquist, M.; *et al.* Cigar and pipe smoking and cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2010; 127:2402–2411.
33. Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, *et al.* Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:697–701.
34. Lee YC, Marron M, Benhamou S, Bouchardy C, Ahrens W, Pohlabeln H *et al.* Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Dec; 18: 3353-61.
35. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB (July 2008). Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery* 393 (4): 535–45.
36. Bertuccio P, C. La Vecchia, D. Silverman T., Petersen GM, Bracci PM, Negri E, Li D *et al.* Cigar and pipe smoking, smokeless tobacco use and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2011; 22:1420-1426.
37. Hickey N, Mulcahy R, Daly L, Graham I, O'Donoghue S, Kennedy C. Cigar and pipe smoking related to four year survival of coronary patients. *Br Heart J*. 1983 May; 49: 423-426.
38. Wald NJ, Idle M, Boreham J. Serum cotinine levels in pipe smokers: evidence against nicotine as cause of coronary heart disease. *Lancet* 1981; 2:775?7.
39. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315:973–80.
40. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidró E, Preshaw PM, Walter C, Wennström JL, Bergström J. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J*. 2010; 60:7-30.
41. Satcher D. Cigars and public health. *N Engl J Med* 1999; 340:1829 - 1831.
42. Parascandola M. Lessons from the history of tobacco harm reduction: The National Cancer Institute's Smoking and Health Program and the "less hazardous cigarette". *Nicotine Tob Res*. 2005; 7:779-89.
43. Symm B, Morgan MV, Blackshear Y, Tinsley, S. Cigar Smoking: An Ignored Public Health Threat. *J Prim Prev* 2005; 26:363-75.



# El Placebo y el Efecto Placebo

JOAQUÍN SANCHIS ALDÁS

Correspondencia: Dr. J. Sanchis  
Servei de Pneumologia, Hospital Santa Creu i Sant Pau  
Ave. Sant Antoni M.<sup>a</sup> Claret 167, 08025 Barcelona  
e-mail: jsanchis@santpau.cat

## RESUMEN

El uso de medicación inerte o no indicada es un hecho presente a lo largo de la historia de la medicina. En la actualidad, el placebo se usa en la investigación farmacológica y en el estudio del propio fenómeno placebo, y también sigue usándose en la clínica.

El concepto y definición del placebo y del efecto placebo, su naturaleza, mecanismos de producción, comportamiento farmacológico, sus efectos y los que indebidamente pueden atribuirsele, los aspectos éticos de su uso y los escasos datos de su aplicación en el asma se revisan brevemente, en un intento de presentar las posibilidades que ofrece su uso clínico racional e informado.

**PALABRAS CLAVE:** placebo, efecto placebo, nocebo.

*"[La cura para el dolor de cabeza] era una clase de hoja que requería acompañarse de un conjuro, y si la persona repetía el conjuro al tiempo que se aplicaba la cura, quedaría bien; pero sin el conjuro la hoja no tendría ningún efecto".*

SÓCRATES, según Platon

(en B. Jowett. *Diálogos de Platón*. Chicago, Univ. Chicago Press, 1952)

De este breve relato tomado de Moerman y Jonas<sup>1</sup> se desprende que Sócrates y Platón conocían bien los componentes de un placebo y su efecto: un elemento o sustancia inerte, acompañado de una intervención curativa que le confiere el efecto terapéutico. El término placebo es latino y significa "yo complaceré". Se usa desde al menos el S.XVIII para describir los tratamientos inocuos, de complacencia<sup>2</sup>. Antes de 1945 la palabra placebo no estaba incluida en los índices de literatura médica internacional<sup>3</sup>. Pero desde la segunda

mitad del S.XX, con el desarrollo del ensayo aleatorio controlado (EAC) que exige la comparación de un fármaco en estudio con un placebo de idéntica apariencia, el interés por el placebo y sus efectos se intensifica, dirigiéndose además al estudio del propio fenómeno del placebo y la posible optimización de sus propiedades terapéuticas. Junto a los beneficios terapéuticos observados en el grupo-placebo de los EAC, también se pudo constatar la aparición de efectos adversos. Ello dio lugar a la introducción del término "Nocebo" (Yo

dañaré), para denominar los efectos secundarios o nocivos atribuibles al placebo<sup>4,5</sup>.

Los párrafos siguientes presentan someramente los conceptos y definiciones relativos al placebo, la naturaleza y mecanismos de sus efectos, algunas interpretaciones globales del concepto placebo, su comportamiento farmacológico, los fenómenos concomitantes en el acto curativo que no deben atribuirse, los mitos y tópicos que ha generado, un apunte sobre los aspectos éticos de su aplicación y, finalmente, las observaciones originadas de su empleo en el tratamiento del asma, como ejemplo de enfermedad respiratoria.

## Conceptos y Definiciones

La definición de placebo más aceptada en las últimas décadas es: "cualquier terapéutica o componente de una terapéutica que se usa deliberadamente por su efecto psicológica- o fisio-psicológicamente inespecífico, o posee un presumido efecto específico pero sin actividad específica para el proceso tratado<sup>6</sup>. La definición resulta imprecisa y confusa. Por si fuera poco, el estudio del fenómeno placebo se complica por el hecho de confundir dos conceptos afines: el Placebo y el Efecto Placebo, que al relacionarlos conceptualmente conducen a lo que clásicamente se denomina un oxímoron: si el placebo se define como una sustancia o procedimiento inerte, no puede tener efecto alguno<sup>1</sup>. Según E. Ernst<sup>7</sup>, "el efecto placebo es la diferencia en el resultado entre un grupo de pacientes tratados con placebo y otro de pacientes no tratados, en un experimento no sesgado". La confusión terminológica aumenta con la adición de adjetivos calificativos al placebo, como "activo"<sup>8</sup>, "verdadero" y "percibido"<sup>9</sup>, en un intento de reunir el concepto de Placebo y Efecto Placebo. En la práctica, una reciente definición operativa del efecto placebo: "beneficio que resulta de un tratamiento simulado o de una experiencia de recibir cuidados médicos"<sup>10</sup>, puede resultar muy útil.

Superplacebos y Pseudoplacebos. En la Medicina y en la Cirugía ha habido –y probablemente hay– tratamientos que se han creído eficaces y que, posteriormente, se demostraron ineficaces. Puesto que tanto médicos como pacientes creyeron en ellos, los efectos de su aplicación pudieron ser poderosos. El caso de la ligadura de la arteria mamaria interna para mejorar la irrigación miocárdica en la cardiopatía isquémica es paradigmático<sup>11</sup>. *Superplacebo*, término

acuñado por E. Ernst<sup>12</sup>, es aplicable a estas situaciones. *Pseudoplacebo* es la intervención, en principio activa, pero no para el proceso que se intenta tratar. Un ejemplo común en la práctica clínica es la prescripción de una vitamina a un paciente que padece insomnio crónico, ansiedad o dispepsia de origen no determinado<sup>7</sup>.

## Naturaleza y mecanismos del Efecto Placebo

### Placebo en el EAC y efecto placebo por sí mismo

La generalización del uso del placebo en el EAC, realizó su papel de "fármaco inerte". Un meta-análisis sobre EACs que incluían un grupo placebo en su diseño se planteaba el escaso efecto observado atribuible al placebo<sup>13</sup>, lo que provocó intensa controversia<sup>14</sup> y, en cierto sentido, impulsó el interés por el efecto placebo como fenómeno clínicamente importante, pues los efectos placebo son más acusados en los estudios que investigan directamente sus mecanismos de acción<sup>15</sup>. La diferencia no es sorprendente si se tiene en cuenta que los estudios que investigan la manipulación verbal o los efectos del contexto del encuentro clínico se realizan en circunstancias más próximas a la realidad clínica que los estudios farmacológicos del tipo EAC.

En el estudio del fenómeno placebo, y de acuerdo con Finnis et al.<sup>16</sup>, para evitar las confusiones y entender mejor los efectos placebo en los EAC y en la práctica médica, es necesario desviar la atención del contenido "inerte" del placebo y dirigirla hacia lo que la intervención con placebo –que incluye el tratamiento simulado y el contexto clínico de la actuación– produce sobre el paciente. La información recogida hasta ahora indica que el efecto placebo es un fenómeno psico-biológico genuinamente atribuible al conjunto del contexto en que se realiza el tratamiento<sup>16,17,18</sup>. El contexto psico-social que envuelve al paciente puede abarcar factores dependientes del paciente individual, y factores clínicos e interacciones entre el paciente, el clínico y el ambiente. Cuando se aplica un tratamiento presuntamente activo, la respuesta es el resultado del propio tratamiento y del contexto en que se ha administrado. El estudio de la intervención con placebo intenta valorar la forma en que este contexto afecta al paciente en su psique, cuerpo y comportamiento. Los cambios observados serán el efecto placebo. Un paso muy importante en la comprensión de dicho efec-

to es el reconocimiento de que no hay un único sino múltiples efectos placebo<sup>16</sup>.

## Microcontexto y Macrocontexto

Las áreas de cirugía y de procedimientos técnicos están adornadas con símbolos rituales que ayudan a crear un ambiente de creencia, expectativas y fiabilidad en los poderes curativos del médico. En las consultas, los diplomas en la pared, hileras de libros y revistas médicas en las estanterías, instrumentos brillantes, las auxiliares, enfermeras y receptionistas uniformadas y solícitas, un suave olor a desinfectante, etc. La bata blanca del médico es uno de los símbolos más poderosos. Significa una preparación especial y licencia para practicar la medicina, familiaridad con las situaciones de enfermedad, compromiso con el cuidado y el sufrimiento, respetabilidad y status. El conjunto de estos factores constituye el *micro-contexto*. Como el resto de símbolos usados para reforzar el efecto placebo, todos estos pueden producir el opuesto: el efecto nocebo (es el caso de la hipertensión o la hiperglicemia de bata blanca)<sup>19</sup>.

El *macro-contexto* sería el más amplio medio cultural, social y económico en que se mueven paciente y médico (o prescriptor). Las creencias culturales, valores, expectativas, normas, realidades económicas y sociales ayudan a crear la creencia en el placebo, su capacidad curativa y la de la persona que lo administra. Ello implica que el placebo que actúa en un grupo cultural o social, no necesariamente tiene el mismo efecto en otro grupo<sup>19</sup>. Micro- y Macrocontexto, conjuntamente, crean las creencias e influyen sobre las actitudes de los receptores, sus familiares, amigos y otros espectadores. Volvemos sobre estos aspectos al mencionar la *curación contextual*.

## Mecanismos Psíquicos en la producción del efecto placebo

Las expectativas relacionadas con el tratamiento influyen de manera principal. Basta una deliberada elaboración de la comunicación verbal para modular poderosamente las expectativas del paciente y el efecto de su tratamiento<sup>20</sup>. La actitud del paciente influye de forma importante: los pacientes que cumplieron más del 80% de las instrucciones de medicación mostraron mayor supervivencia en un estudio de cardiopatía coronaria<sup>21</sup>. En otro estudio, éste de supervi-

vencia al infarto de miocardio<sup>22</sup>, la adherencia baja al tratamiento se asoció a mayor riesgo de mortalidad. En ambos estudios fue así, tanto si recibieron fármaco activo o placebo. Esta observación se atribuyó a las mayores expectativas o creencias de los cumplidores de que la medicación (placebo y fármaco activo) les iba a ayudar. Las expectativas parecen actuar más intensamente cuando intervienen procesos fisiológicos conscientes, como el dolor o el rendimiento motor<sup>23</sup>. De igual manera, las expectativas negativas producen efectos nocebo: en la Inglaterra del S.XIX se creía que los tomates eran venenosos y mucha gente fue tratada en los hospitales por síntomas de envenenamiento por tomates<sup>24</sup>. Otro mecanismo importante es el condicionamiento clásico: la asociación repetida entre un estímulo neutro y un estímulo activo (fármaco o procedimiento) puede resultar en la capacidad del estímulo neutro para provocar más tarde, por sí solo, la respuesta característica del estímulo activo<sup>25</sup>. Además, expectativas y condicionamiento se entrelazan en la producción de efectos placebo en la práctica clínica. La asociación y su efecto dependen del éxito del primer encuentro, que podría ser crítico para el desarrollo posterior de respuestas placebo robustas: a más expectativa más efecto placebo y posiblemente mayor condicionamiento con las futuras aplicaciones del remedio<sup>16</sup>. El condicionamiento ha demostrado ser capaz de modificar en el paciente procesos fisiológicos no conscientes, como la secreción hormonal<sup>23</sup> o la respuesta inmune<sup>26</sup>. Además de estos dos mecanismos, otros procesos de aprendizaje, como la experiencia previa y la observación social, pueden mediar también la respuesta al placebo<sup>27</sup>.

## Mecanismos Neuro-biológicos en la producción del efecto placebo

La mayoría de estudios en este campo se refieren al efecto placebo sobre la analgesia, en términos de mecanismos opioides y no-opioides. Así, se ha demostrado que un placebo puede revertir la acción antagonista opioide de la naloxona, lo que da soporte a la relación placebo-endorfinas<sup>28</sup>. Un efecto nocebo, la depresión respiratoria observada en algunos pacientes, puede revertirse con naloxona, lo que también indica un mecanismo de naturaleza opioide<sup>29</sup>. Pero no todos los efectos placebo son mediados por opioides; también ha podido observarse la liberación de diferentes neurotransmisores y neuromoduladores<sup>25</sup>.

## Propuestas "holísticas" al concepto del Efecto Placebo

Diversos autores han intentado una interpretación global del efecto placebo:

- *Respuesta al Significado* (Meaning Response)<sup>30</sup>: Incluye los efectos fisiológicos y psicológicos evocados por el significado del tratamiento de una enfermedad. Todos los procedimientos y tratamientos (activos o inertes) poseen un significado, y el significado induce efectos y crea expectativas que pueden modificar drásticamente la eficiencia de incluso los más poderosos y comprobados de los tratamientos<sup>31</sup>. Branthwaite y Cooper<sup>32</sup> estudiaron 835 mujeres que tomaban regularmente analgésicos para cefalea y las dividieron en 4 grupos: grupo 1.) recibieron tabletas de aspirina (AAS) en caja etiquetada con una marca muy conocida y publicitada en su país, grupo 2.) recibieron tabletas del mismo AAS pero empaquetadas sin marca, grupo 3.) recibieron tabletas de placebo simulando la aspirina de marca y su envoltorio, y grupo 4.) recibieron tabletas placebo sin identificación. Los autores concluyeron que las tabletas con marca (AAS y placebo) fueron más eficaces en el alivio de la cefalea que las sin marca. El "efecto de la marca" se observó a la 1h. de haber tomado la tableta, mientras que el AAS alivió la cefalea en los primeros 30 min. El AAS alivia la cefalea, pero la convicción de que las pastillas son las "buenas" (el significado) también alivia.
- *Curación Contextual* (Contextual Healing): En su esfuerzo por facilitar la comprensión del efecto placebo, Miller y Kaptchuk<sup>18</sup> proponen definirlo como la parte de la curación resultante de un encuentro paciente-médico producida, activada o reforzada por el entorno (contexto) de dicho encuentro clínico, a diferencia de la actividad específica de la intervención terapéutica. Entre los factores que pueden tener un papel en dicha curación contextual se incluyen el ambiente o entorno clínico, la comunicación cognitiva y afectiva del clínico y el ritual de la administración terapéutica<sup>33</sup>.
- *Bienestar Recordado* (Remembered Wellness)<sup>34</sup>. La propuesta de H. Benson<sup>35</sup> es describir el efecto placebo por la expresión de "bienestar recordado", pues la evocación del efecto depende de acontecimientos del sistema nervioso central que resultan en la sensación de recuperación del bienestar previo.

– *Efecto total de un Fármaco*. Según el modelo propuesto por Claridge<sup>36</sup>, el total de los efectos de un fármaco sobre un paciente depende generalmente de un número de factores diferentes, además (o separadamente) de su acción farmacológica. Dichos efectos son atributos de: 1) el fármaco mismo (color, forma, presentación, marca, nombre, precio), 2) el prescriptor (su actitud, creencias, auto-confianza, autoridad, vestimenta), 3) el receptor (su estado psíquico, inteligencia, personalidad, sugestionabilidad) y 4) el ambiente físico en el que la prescripción tiene lugar (domicilio, consulta, hospital).

## Farmacología del placebo y del efecto placebo

La farmacodinámica de los placebos es similar a la de los fármacos "activos". Su curva de efecto muestra un pico, el efecto de las dosis repetidas es acumulativo, persiste tras el cese del tratamiento<sup>37</sup>, y muestra una relación dosis/respuesta. Así, dos cápsulas de placebo produjeron más efecto que una sola<sup>38</sup>. La duración del efecto depende del tipo de placebo y de la naturaleza del proceso: pacientes con neuropatía diabética dolorosa que recibieron tabletas de placebo como analgésico percibieron una disminución de la intensidad del dolor durante las primeras tres semanas y el retorno después de la intensidad del dolor a los niveles basales<sup>39</sup>. Pacientes con coronariopatía falsamente operados de ligadura de la arteria mamaria interna, percibieron una significativa disminución del número e intensidad de episodios de angor, mantenida hasta los 12 meses después de la cirugía simulada<sup>41</sup>. Pero estos estudios no permitieron separar el efecto placebo del propio de la historia natural de la enfermedad<sup>40</sup>.

Suele aceptarse, y así se hace en los EAC, que la respuesta placebo puede sustraerse de la debida al fármaco activo en el conjunto de respuesta total a un tratamiento. Pero hay estudios que plantean la posibilidad de interacciones no aditivas entre los dos<sup>41</sup>.

El placebo puede producir efectos secundarios (nocebo), generalmente cefalea, mareo, náusea, insomnio, nerviosismo o estreñimiento<sup>42</sup>. El efecto nocebo puede tener consecuencias importantes en la adherencia al tratamiento. Cuando se administra en el contexto de un EAC, suele mimetizar los efectos secundarios del fármaco activo. Ello pone de manifiesto que placebo y nocebo son dos caras del mismo fenómeno.

## Lo que no es placebo

Diversos elementos pueden producir cambios positivos en el bienestar de un paciente al que se le ha administrado un placebo. Dichos cambios pueden ser atribuidos al placebo y en realidad deberse a otros fenómenos:

– *La evolución natural de la enfermedad.* La mayoría de enfermedades cambian en intensidad a lo largo del tiempo; el enfermo suele acudir al médico en un momento de mayor intensidad de sus molestias, por lo que frecuentemente mejora después. Además, el proceso patológico puede tener variaciones estacionales de mejoría o empeoramiento.

Una alteración cuya intensidad se mide en el primer encuentro (o al comienzo de un EAC), cuando probablemente está en un pico máximo o cerca de él, es probable que muestre un nivel inferior en una lectura posterior<sup>7</sup>. Este fenómeno estadístico ha recibido el nombre de “*regresión hacia la media*” y puede ser particularmente conspicuo en los EAC, para los que se selecciona pacientes con variables indicadoras de enfermedad cuyo valor está claramente fuera del margen de referencia. Como el efecto de regresión a la media debe actuar por igual en el grupo control/placebo y en el grupo de fármaco activo si la distribución es aleatoria, parece poco justificable invocararlo en las comparaciones sólo para explicar el efecto placebo<sup>1</sup>.

– El *Efecto HAWTHORNE*: Por analogía con el estudio sobre unas trabajadoras de una planta de producción eléctrica en Hawthorne, Ill. USA<sup>43</sup>, que mostraban aumento de productividad cada vez que se les introducían nuevas rutinas de trabajo (incluso el retorno a las condiciones iniciales), se ha sugerido que un diseño experimental, por sí mismo, puede cambiar el comportamiento y producir un efecto similar al del placebo.

– El *Efecto Investigador*. Aceptar que el cambio observado en una variable tras un periodo de administración de un placebo se debe a éste, es asumir que todos los demás elementos que pueden influir sobre la variable han permanecido constantes. Pero la habilidad y motivación del clínico en determinar el cambio (o del paciente en su colaboración en la realización de la medición) pueden haber aumentado entre la primera y la segunda medición, lo que puede llevar a registrar una diferencia mayor<sup>7</sup>.

– *Cambios en el comportamiento del paciente.* Cuando acude al médico o entra en un EAC, el paciente puede aumentar su grado de conciencia y conocimiento de su enfermedad que le lleven a modificar hábitos, por ejemplo reducir su ingesta de sal o consumo de cigarrillo; reducir su stress, adoptar actitudes más saludables que contribuyen a ampliar la respuesta curativa de un placebo<sup>7</sup>. Tampoco es placebo el relato de una falsa mejoría de síntomas motivado por el deseo de algunos pacientes de agradar –o no incomodar– a su médico.

## Mitos y tópicos del placebo

Al igual que otros elementos destacados de la práctica médica, el placebo se ha visto rodeado de mitos y algunos tópicos<sup>7</sup>:

– *Enfermedades “auténticas” e “imaginarias”.* La creencia de poder diferenciar una enfermedad imaginada por el paciente de una real propicia, todavía hoy, el uso del placebo como medio diagnóstico<sup>44</sup>. El hecho, además de falto de ética, es rechazable e injusto con el paciente y desvía la atención de la investigación de una posible enfermedad con tratamiento específico. Enfermos deprimidos, con dolor somático u otros procesos pueden responder bien al placebo, sin forma segura de distinguir las diferencias entre las posibles causas y desestimulando el proceso diagnóstico<sup>40,45</sup>.

– *Hay personalidades “respondedoras” al placebo.* Esta creencia común ha generado mucha investigación, con resultados contradictorios, que hasta ahora no han permitido distinguir la personalidad respondedora de la no-respondedora; aunque los estudios más recientes de mapas de activación cerebral parecen apuntar a avances positivos en esa dirección<sup>46</sup>. En un estudio sobre la eficacia de la Homeopatía<sup>47</sup> se pretendió excluir en la fase de selección a los pacientes respondedores, para lo cual se administró placebo a todos los pacientes y se excluyó a un 22% de ellos por mostrar respuesta positiva. El grupo depurado pasó a la fase de estudio, en la que un subgrupo recibió tratamiento homeopático y el otro, placebo. En este último, el 75% de voluntarios respondió positivamente. Así pues, pacientes que no habían respondido inicialmente, sí lo hicieron al cambiar las circunstancias y entrar en la fase de estudio (¿de nuevo la importancia del “microcontexto”?).

- *Ausencia de efectos objetivos cuantificables.* Muchos médicos asumen que el placebo modifica sólo variables clínicas que no pueden cuantificarse objetivamente. Por el contrario, el número y tipo de variables modificables por el placebo son muy amplios. El hecho de que el efecto placebo se haya estudiado más extensamente en el campo de la analgesia, mediante el uso de cuestionarios con escala y otros procedimientos, no excluye la existencia de hallazgos en muchos otros campos en los que se ha recurrido a medir variables somáticas, como la concentración de elementos constituyentes de la sangre periférica, parámetros bioquímicos, hormonas, etc.<sup>40,48</sup>. En el último decenio se ha impulsado extraordinariamente los estudios mediante técnicas de imagen, con mapas que permiten detectar y cuantificar las áreas cerebrales cuya actividad se modifica por el efecto placebo<sup>46,49</sup>.
- *Administrar placebo es lo mismo que no hacer nada.* La inclinación profundamente enraizada entre los médicos a considerar que un tratamiento ineficaz es “sólo placebo” conduce a la creencia de la nulidad del placebo y a descartar su posible beneficio en el manejo clínico de las enfermedades, particularmente interesante en el caso de las crónicas y en las que no se dispone de un tratamiento resolutivo<sup>50</sup>.
- *El efecto placebo es siempre débil.* Aunque en muchos casos es cierto, no siempre es así; en ocasiones incluso puede ser más potente que tratamientos de eficacia probada. Este es el caso de algunos procedimientos quirúrgicos simulados en los que el efecto placebo es muy intenso<sup>51</sup>.
- *El efecto placebo es necesariamente breve.* La mayoría de estudios clínicos con placebo tienen un periodo de observación corto que no permite evaluar la persistencia de efectos más allá de varias semanas, y se dispone de pocos datos sobre la duración a largo plazo. Pero en algunos estudios como el citado de Dimond<sup>11</sup> se observó una persistencia de meses.
- *No hay efecto placebo sin placebo.* La existencia de efecto placebo sin la administración previa de un placebo puede ilustrarse por el siguiente hallazgo: El poder analgésico de varios fármacos se reduce mucho cuando se administran mediante bomba de infusión, sin presencia de médico y sin la percepción del paciente de que el fármaco se está administrando, en comparación con la administración directa del fármaco por el médico, que explica sus efectos al paciente<sup>53</sup>. La diferencia de efectos sugiere que la administración de placebo puede no ser necesaria pues el efecto placebo conseguido emana sólo de la relación paciente-médico<sup>18</sup>.
- *No hay efecto placebo sin engaño.* El manejo de placebos en la clínica es problemático debido a la creencia generalizada de que la respuesta beneficiosa al placebo requiere el engaño: la ocultación de su naturaleza inerte, lo cual crea un problema de ética<sup>54</sup>. Una minoría de médicos aplica placebos subrepticamente y muchos otros prescriben con frecuencia medicinas conscientes de que no tienen efectos específicos para el proceso del paciente y son sólo placebos<sup>55,56</sup>. Algunos investigadores se han planteado la posibilidad de usar placebo abiertamente, sin engaño. Park y Covi<sup>57</sup>, en un pequeño estudio piloto exploraron esta posibilidad: En las consultas externas del H. Johns Hopkins 15 pacientes neuróticos recibieron pastillas de dextrosa con la siguiente instrucción: “Estas son pastillas de azúcar y no contienen ningún medicamento. Pero creemos que estas pastillas le ayudarán, como lo han hecho a otros muchos. ¿Desea tomarlas?” Catorce de los 15 pacientes tomaron las pastillas y los 14 mejoraron, según comprobaron sus médicos. Ocho dijeron que habían aceptado el hecho de que eran pastillas de azúcar, y 6 creían que en realidad contenían un fármaco activo (3 de estos se quejaron de efectos secundarios). Cuatro dijeron que era el mejor tratamiento que habían tomado nunca y 5 pidieron continuarlo. Un estudio más reciente y con el mismo objetivo es el EAC de Kaptchuk et al.<sup>58</sup> En el se administró aleatoriamente a 40 enfermos de Síndrome de Intestino Irritable pastillas de placebo (grupo de estudio) y a otros 40 se les mantuvo sin tratamiento. Todos los pacientes recibieron la misma atención, tiempo y controles. Los pacientes fueron informados de que “las pastillas de placebo (en cápsulas azul-y-marrón) eran inertes y habían demostrado en ensayos clínicos rigurosos que eran capaces de producir procesos autocurativos entre la mente y el cuerpo”. Los pacientes que recibieron placebo mostraron una puntuación significativamente mayor ( $5.0 \pm 1.5$ ,  $p < .002$ ) en la Escala de Mejoría Global, frente a los que no recibieron tratamiento ( $3.9 \pm 1.3$ ). La reducción de la intensidad de los síntomas también fue mayor y significativa ( $92 \pm 99$   $p < .03$ ) frente a los sin tratamiento ( $46 \pm 74$ ). La respuesta positiva al placebo se observó en el 59% de los pacientes

que lo recibieron. La cifra es superior a la de 30-40% observada en estudios tipo EAC doble-ciego del mismo síndrome y sería un excelente resultado si se tratara de una prueba de un fármaco nuevo, aunque su intensidad fuera baja. El estudio ilustra, además, la importancia del *micro-contexto*. Los autores concluyeron que "la creencia de que la administración de placebo requiere *ignorancia intencional* para su efecto no es cierta". La respuesta al placebo no se neutraliza cuando éste se administra abiertamente<sup>58</sup>.

## Uso de placebo, engaño y ética

Históricamente, cuando los médicos no sabían qué hacer con el paciente, o no tenían con qué tratarle, solían administrarle fármacos que consideraban inertes o sin indicación para el proceso, y así sigue siendo algunas veces en la actualidad<sup>30,44</sup>. Para lograr algún efecto, el médico suele ocultar al paciente la naturaleza "inerte" del medicamento. Pero aceptar el engaño como práctica puede conducir a abusos y pérdida de confianza<sup>59</sup>. El problema de ética tiene dos vertientes: una es el uso de placebo en los EAC; la otra, el uso de placebo en la clínica habitual. En el caso de los EAC, su generalización impulsó la aparición de los comités de Ética, que demandan el examen riguroso de los protocolos de estudio y la obligatoriedad del consentimiento informado, que exige una explicación rigurosa de los procedimientos y fármacos a estudiar, previa a la firma, con lo que los aspectos éticos quedan razonablemente cubiertos.

La otra vertiente es el empleo de placebo en situaciones clínicas habituales, no protocolizadas, que plantea de nuevo el problema del engaño y de su necesidad o no para producir el efecto placebo. Este último punto se ha abordado ya en el apartado de mitos y tópicos del placebo. Para evitar el engaño es necesario intentar identificar y explotar al máximo los aspectos del encuentro paciente-médico que aumentan el efecto placebo, crear las adecuadas expectativas en el paciente y familiarizarse con las formas más apropiadas de explicarle lo que es un placebo y lo que se espera que produzca la administración de un placebo para su dolencia<sup>16</sup>.

## El placebo en el Asma

La inclusión en esta panorámica sobre el placebo de un apartado dedicado a una área clínica específica, la neumol

lógica, se debe al carácter de la revista Medicina Respiratoria. El uso de placebo y los efectos placebo en las enfermedades respiratorias no es muy extenso y la mayor parte de datos disponibles se refiere al efecto placebo en el asma. Ello se debe probablemente a que en el asma participa un componente psíquico importante. Según algunos estudios<sup>60</sup>, el 49% de pacientes con asma de difícil control muestra comorbilidad psíquica.

En 1968 Luparelo et al.<sup>61</sup> provocaron broncoconstricción en asmáticos a los que sugirieron que un aerosol (de suero salino) les provocaría broncoespasmo. El fenómeno fue reproducido por Neil y Cameron<sup>62</sup> con aerosol de suero salino calentado a 30° C (lo que descartaba al frío como estímulo de broncoconstricción) y la sugestión mediante la exhibición a los pacientes de plaquetas con frases que sugerían que el aerosol respirado podía "producir ahogo, tirantez torácica o sibilantes". Observaron también que la broncoconstricción así provocada podía inhibirse con la administración previa de Bromuro de ipratropio.

Un meta-análisis de EAC de fármacos diversos usados en el tratamiento del asma mostró incrementos de 0.11 L y 4.81% de promedio en el FEV<sub>1</sub> de los grupos placebo<sup>63</sup>. En 5 de los 33 estudios analizados el cambio del FEV<sub>1</sub> fue >10%. Los datos sugieren que el placebo es capaz de producir un aumento pequeño del FEV<sub>1</sub>, que en algunos pacientes puede interpretarse como clínicamente significativo. Con posterioridad al citado meta-análisis, el estudio de Kemeny et al.<sup>64</sup>, aleatorizado y doble-ciego, evaluó el efecto placebo sobre la hiperrespuesta bronquial de 55 pacientes con asma persistente leve. Los autores observaron que la administración de un aerosol "broncodilatador" placebo redujo significativamente la hiperrespuesta, haciendo necesario aumentar hasta el doble la dosis de metacolina que lograba un 20% de reducción del FEV<sub>1</sub>. El 18% de los pacientes respondió al placebo.

Más recientemente ha aparecido un estudio<sup>10</sup>, realizado sobre 46 enfermos de asma leve/moderada y estable, diseñado según una de las propuestas más aceptadas para estudios de placebo, con cuatro intervenciones sobre todos los pacientes: fármaco activo (inhalador de salbutamol), inhalador placebo, otro placebo (acupuntura simulada), y no-tratamiento. Las cuatro intervenciones se realizaron en orden aleatorio, las dos primeras doble-ciego, la tercera ciego simple y la cuarta abierta, en cuatro visitas separadas por 3-7 días. Es-

te bloque de intervenciones se repitió en dos ocasiones más. El aerosol de salbutamol produjo un aumento del 20% en el FEV<sub>1</sub>, frente al 7% registrado con los dos placebos y el no-tratamiento (diferencia significativa). Por el contrario, la diferencia entre intervenciones en mejoría de los síntomas (50% con salbutamol, 45% con aerosol placebo y 46% con acupuntura simulada) no fue significativa. Según los autores, la mejoría de síntomas con los dos placebos es clínicamente significativa y llega a rivalizar con la de la medicación activa. Esto no ocurre con la mejora de la variable de función pulmonar, que sólo lo es con salbutamol. Estos datos concuerdan con la consideración actual del efecto placebo, que tiene su mayor interés en enfermedades muy sintomáticas, variables en el tiempo y con importante componente psíquico.

## Una Coda complaciente

En una época de la medicina en la que se intenta el máximo rigor en el método, disciplina y eficacia, en la que la actuación médica debe basarse en pruebas sólidas, un fenómeno tan intangible como el del placebo es generalmente despreciado y, en el mejor de los casos, percibido como una solución de circunstancias. Y, sin embargo, el placebo tiene la virtud de poner de manifiesto las carencias, importancia y posibilidades de un elemento fundamental de la medicina: el acto médico y sus posibilidades terapéuticas. Crecientemente minusvalorado por la medicina actual a causa de una interpretación errónea de lo que es la medicina "científica", y también constreñido por la excesiva presión actual sobre el tiempo disponible, el

deterioro del encuentro paciente-médico no sólo ha dado paso a una injustificable y costosa hipertrofia del uso de exámenes complementarios, sino que su menosprecio supone una pérdida extraordinaria de la capacidad y eficacia en el "arte" de curar. Por si esto fuera poco, la manipulación del lenguaje médico producida por economistas y planificadores sanitarios en las últimas décadas se empeña en convertir al médico en "proveedor" y al paciente en "cliente" o "usuario". Ambos apelativos son reduccionistas e ignoran las esenciales dimensiones psíquicas y humanísticas de la relación médico/enfermo, convertida así en una transacción comercial en la que el proveedor debe dispensar una mercancía preparada para el consumo del cliente<sup>65</sup>.

La información recogida en la últimas décadas sobre el efecto o efectos placebo permite vislumbrar las amplias posibilidades terapéuticas de la optimización del encuentro paciente-médico mediante la potenciación su microentorno. La reflexiones y datos, anecdóticos y categóricos, reflejados en los párrafos precedentes intentan llamar la atención sobre el fenómeno placebo y sus posibilidades terapéuticas actuales y futuras, particularmente cuando los recursos más convencionales no alcancen: en las enfermedades incurables o en aquellas para las que el tratamiento es muy limitado. Un enfoque general óptimo sería usar el mejor tratamiento disponible junto a todas las características que provocan la respuesta placebo más poderosa.

"Si las creencias pueden producir cambios clínicos notables, ¿no deberíamos los médicos precisar sus efectos y aprender a usarlas mejor, éticamente, y en favor del paciente?"<sup>35</sup>.

*El autor agradece la ayuda de los Doctores M. Perpiñá, V. Plaza y L. Cerveró, cuyos comentarios y sugerencias contribuyeron a mejorar el manuscrito.*



## BIBLIOGRAFÍA

1. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the Placebo Effect and Finding the Meaning Response. *Ann Intern Med* 2002; 136(6): 471-476.
2. Kerr CE, Milne I, Kuptchuk TJ. William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *J Royal Soc Med* 2008; 101(2): 89-92.
3. Lasagna L. The placebo effect. *J Allergy Clin Invest* 1986; 78(1 part 2): 161-165.
4. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World* 1961; 95(Sept): 203-205.
5. Hahn RA. The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med* 1997; 26: 607-611.
6. Shapiro AK. Etiological factors in placebo effect. *JAMA* 1964; 187(10): 712-715.
7. Ernst E. Towards a scientific understanding of placebo effects. En: Peters D. *Understanding the Placebo Effects in Complementary Medicine. Theory, Practice and Research.* Edinburgh, Churchill Livingstone, 2001. p:17-29.
8. Steward-Williams S. The placebo puzzle: putting together the pieces. *Health Psychol* 2004; 23(2): 198-206.
9. Ernst E, Resch KL. Concept of the perceived placebo effects. *BMJ* 1995; 311(7004): 551-553.
10. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IOE et al. Active Albuterol or Placebo, Sham Acupuncture, or No Intervention in Asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 119-126.
11. Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1960; 5: 483-486.
12. Ernst E. Placebo forte. *Wiener Med Woch* 1992; 142: 217-219.
13. Hrobjartsson A, Gotzsche P. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344(21): 1594-1602.
14. Spiegel D, Kraemer H, Carlson RW et al. Is the placebo powerless? Correspondence to Hrobjartsson et al. *N Engl J Med* 345(17): 1276-1279.
15. Vase I, Riley JL 3<sup>rd</sup>, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain* 2002; 99(3): 443-452.
16. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Placebo effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet* 2010; 375(9715): 686-695.
17. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Am Rev Psychol* 2008; 59: 565-590.
18. Miller FG, Kaptchuk TJ. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *J Royal Soc Med* 2008; 101(5): 222-225.
19. Helman CG. Placebos and nocebos: the cultural construction of belief. En: *Understanding the Placebo Effects in Complementary Medicine. Theory, Practice and Research.* Edinburgh, Churchill Livingstone, 2001, p: 3-16.
20. Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *Am Psychol* 1985; 40: 1189-1202.
21. Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response to cholesterol on mortality in the Coronary Drug Project. *N Engl J Med* 1980; 303: 1038-1041.
22. Horwitz KI, Viscoli CM, Berkman L et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 542-545.
23. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in allergenic, motor, and hormonal placebo /nocebo responses. *J Neurosci* 2003; 23(10): 4315-4323.
24. Spiegel D. Placebos in practice (Ed.). *BMJ* 2004; 329: 927-928.
25. Amanzio U, Benedetti F. Neuropharmacological dissections of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999; 19(1): 484-494.
26. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J* 2002; 16(14): 1869-1873.
27. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 2009; 144(1-2): 28-34.
28. Fields HL, Levine JD. Placebo analgesia - a role for endorphins. *Trends Neurosci* 1984; 7: 271-273.
29. Benedetti F, Amanzio M, Bakdi S, Casadio C, Maggi G. Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur J Neurosci.* 1999; 11: 625-631.
30. Moerman DE en *Meaning, Medicine, and the "Placebo Effect"*, Daniel E Moerman, Cambridge NY, Cambridge Univ Press, 2002 p:9-15.
31. Moerman DE. *Meaningful Placebos - Controlling the uncontrollable* (Ed). *N Engl J Med* 2011; 365: 171-172.
32. Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *BMJ (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1576-1578.
33. Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative Medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med* 2002; 136: 817-825.
34. Benson H. Placebo effect and remembered wellness. *Mind/Body Med* 1995; 1: 44-45.
35. Benson H, Friedman R. Harnessing the power of the placebo effect and renaming it "Remembered Wellness". *Ann Rev Med* 1996; 47: 193-199.
36. Claridge G. *Drugs and human behavior.* London, Allen Lane, 1970.
37. Lasagna L, Laties VG, Dohan JL. Further studies on the pharmacology of placebo administration. *J Clin Invest* 1958; 37: 533-537.

38. Blackwell B, Bloomsfield SS, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet* 1972; 1: 1279-1282.
39. Max MB, Culname M, Schafer SC et al. Amytriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596.
40. Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA* 1994; 271(20): 1609-1614.
41. Kleijnen J, de Craen AJM, Everdingen JV et al. Placebo effect in double-blind clinical trials: a review of interactions with medications. *Lancet* 1994; 344: 1347-1349.
42. Pogge RC. The toxic placebo, 1: side and toxic effects reported during the administration of placebo medicine. *Med Times* 1963; 91:1-6.
43. Gillespie R. Manufacturing knowledge: a history of the Hawthorne experiments. Cambridge, Engl. Cambridge University Press, 1991.
44. Nitzan U, Lichtemberg P. Questionnaire survey on the use of placebo. *BMJ* 2004; 329: 944-946.
45. Richardsson PH. Placebo effects in pain management. *Pain Rev* 1994; 1:15-22.
46. Wager TD, Atlas LY, Leetti LA, Rilling JK. Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neurosci* 2011; 31(2): 439-452.
47. Lepaisart C. Clinical trials in homeopathy: treatment of mastodynia due to premenstrual syndrome. *Rev Francaise Gynecol Obstet* 1995; 90: 94-97.
48. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the Placebo and Nocebo Responses. *Neuron* 2008; 59: 195-206.
49. Mayberg HS, Siva JA, Brannan SK et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 728-737.
50. Ernst E, Resch K-L. The importance of placebo effects. *JAMA* 1995; 273(4): 283.
51. Gobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendino KA, Bruce RA. An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technique. *N Engl J Med* 1959; 260: 1115-1118.
52. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ et al. A controlled clinical trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002; 347: 81-88.
53. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment of pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2004; 3: 679-684.
54. Miller FG, Colloca L. The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics. *Am J Bioethics* 2009; 9: 39-47.
55. Tilburt JC, Emmanuel EJ, Kaptchuk TJ, Curlin FA, Miller FG. Prescribing "placebo treatments": results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ* 2008; 337: a1938 doi: 10.1136/bmj.a1938.
56. Fassler M, Meissner K, Schneider A, Linde K. Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice - a systematic review of empirical studies. *BMC Medicine* 2010; 8: 15.
57. Park L, Covi L. Nonblind placebo trial. An exploration of neurotic patients' response to placebo when its inert content is disclosed. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 36-45.
58. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM et al. Placebos without deception: A randomized controlled trial in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS ONE* 2010; 3(12): e15591. DOI: 10.1371/Journal.pone.0015591.
59. Bok S. The Ethics of giving placebos. *Sci Amer* 1974; 231(5): 17-23.
60. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med* 2005; 99: 1152s- 1159s.
61. Luparello T, Lyons HA, Bleecker ER, McFadden ER. Influences of suggestion on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosom Med* 1968; 30: 819-825.
62. Neild JE, Cameron IR. Bronchoconstriction in response to suggestion: its prevention by an inhaled anticholinergic agent. *BMJ* 1985; 290: 674.
63. Joyce DP, Jackevicius C, Chapman KR, McIvor RA, Kesten S. The placebo effect in asthma drug therapy trials: a meta-analysis. *J Asthma* 2000; 37(4): 303-318.
64. Kemeny ME, Rosenwasser LJ, Panettieri RA, Rose RM, Berg-Smith SM, Kline JN. Placebo response in asthma: a robust and objective phenomenon. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(6): 1375-1381.
65. Hartzband P, Groopman J. The new Language of Medicine. *New Engl J Med* 2011; 365(15): 1372-1373.

# Paracetamol y Asma

RAMÓN AGÜERO BALBÍN

Jefe de Servicio de Neumología  
Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

Correspondencia:  
e.mail: nmlabr@humv.es

## RESUMEN

El asma sigue constituyendo un serio problema sanitario, afectando a un importante porcentaje de población mundial, sobre todo en la época infantil. Entre las causas apuntadas para este fenómeno está la implicación de los medicamentos. De entre los fármacos más consumidos en el momento actual, el paracetamol (ó acetaminofeno) ocupa un puesto relevante, debido sin duda alguna a sus conocidas propiedades analgésicas y antipiréticas.

En relación con el asma, existe actualmente una corriente de opinión que implica al paracetamol en el desarrollo y la evolución de la enfermedad. Sobre los mecanismos argüidos para explicar dicha asociación, la teoría que afecta al metabolismo del glutatión es la más aceptada. El riesgo parece ser menor en el caso de polimorfismos del gen GSTP1, lo que refuerza la hipótesis asumida.

Todo esto nos lleva a plantear varias preguntas en referencia a los riesgos y beneficios del empleo de paracetamol y a otras posibles alternativas para el tratamiento de la fiebre y dolor, especialmente en la población de mujeres gestantes, siendo necesarios más estudios prospectivos que aclaren en el futuro estas dudas.

**PALABRAS CLAVE:** Asma bronquial. Paracetamol. Asma infantil. Asma e intolerancia fármacos. Embarazo y Asma. Glutatión.

El acetaminofeno o paracetamol (N-4 hidroxifenil etanamida) es actualmente el antipirético más utilizado a nivel mundial; como ejemplo, más de 300 millones de comprimidos se consumen al año en el Reino Unido.

Su descubrimiento data de 1878, cuando Harmon Morse (Northop) sintetizó la molécula de paracetamol como un metabolito de la acetanilida, producto derivado de la corteza del sauce. Posteriormente el premio Nobel Julius Axelod

asoció la existencia de meta-hemoglobinopatías con la toma de acetanilida, demostrando además el efecto analgésico de su metabolito (paracetamol), que no presentaba dicho efecto tóxico y fue comercializado definitivamente en 1955. A pesar de su buena prensa, éste no es un fármaco totalmente exento de efectos adversos. Ya en 1967 se publicó un primer caso de broncoespasmo asociado a su utilización<sup>1</sup>, y en 2005 la FDA emitió una alarma sobre la posibilidad de daño hepático asociado a su consumo. Además, se han descrito casos

aislados de deterioro progresivo de la función renal tras su empleo continuado a dosis elevadas.

El asma bronquial es una enfermedad que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, con una prevalencia que va en aumento sobre todo en los países más industrializados, constituyendo por lo tanto un importante problema sanitario. Su historia natural comienza en las primeras etapas de la vida, por lo que afecta preferentemente a la población infantil. Entre las causas implicadas en su origen y entre los factores agravantes del asma, los fármacos siempre han ocupado un papel muy importante, como así se demuestra en los pacientes asmáticos que presentan el fenotipo de intolerancia a AAS / AINES, bien de forma aislada ó asociada a la triada de Samter (poliposis nasal, asma y alergia a AAS).

Volviendo al paracetamol, existe actualmente una relevante corriente de opinión sobre su posible efecto perjudicial en relación con el asma bronquial. El primer trabajo en apoyo de esta teoría se publicó en el año 2000 y se basaba en datos eminentemente ecológicos y retrospectivos, al comprobarse que por cada gramo de incremento en las ventas del producto per cápita durante los años 1994 y 1995 se produjo un aumento del 0'52% en la prevalencia de sibilancias de la población infantil (13-14 años) y del 0'26% en los adultos<sup>2</sup>.

Con posterioridad, Shaheen y col. publicaron un estudio caso-control en el que valoraban la asociación entre asma y la utilización de paracetamol en una población adulta mediante cuestionarios auto-cumplimentados, comprobando también una fuerte asociación entre ambos, que era más acusada en el caso del asma grave<sup>3</sup>.

Otro estudio con idéntica intención a la del anterior, realizado esta vez en una población femenina entre 30 y 35 años, parecía demostrar que el aumento en la frecuencia de utilización de paracetamol por parte de dicho grupo entre los años 1990 y 1992 se asociaba a un incremento del riesgo de un nuevo diagnóstico de asma entre los años 1990 y 1996, y que esta asociación no se modificaba con la utilización de AAS<sup>4</sup>.

Existen también varios trabajos que apoyan esta asociación en la infancia. Así, Richard Beasley y col., teniendo como base la fase III del estudio ISAAC, que incluyó 205.487 niños entre 6 y 7 años de 31 países, demostraron que el uso

del paracetamol como antipirético en el primer año de vida estaba asociado a un incremento en la probabilidad de que esa población tuviera síntomas asmáticos a los 6 y 7 años (OR: 1'46; IC 95 %: 1'36-1'56), y que la utilización cotidiana de paracetamol estaba asociada de un modo dependiente de la dosis a un aumento del riesgo de aparición de síntomas asmáticos (OR:1'61; IC 95%: 1'46-1'77 para dosis bajas) (OR: 3'23; IC 95 %: 2'91-3'6 para dosis altas)<sup>5</sup>. Pero además, este mayor riesgo de presentar asma en la infancia aparecía también cuando las madres tomaban el fármaco durante el embarazo, tal y como demostraron Shaheen y col. en 9.400 mujeres embarazadas, a quienes realizaron cuestionarios específicos entre las semanas 20 y 32 de embarazo, demostrando que el riesgo de presentar sibilancias aumentaba casi al doble en los niños entre 2 y 4 años cuyas madres habían tomado paracetamol en dicho periodo de embarazo (OR: 1'43; IC 95 %: 0'94-2'17)<sup>6</sup>.

Posteriormente Shaheen de nuevo y García Marcos comprobaron también que la exposición prenatal al paracetamol estaba asociada a un riesgo mayor de asma y de sibilancias en los niños entre 4 y 7 años<sup>7</sup>. Definitivamente, en noviembre de 2009, Mahyar Etminan y col. publicaron una excelente revisión sistematizada y un metanálisis sobre el tema, englobando los estudios observacionales y los ensayos clínicos aleatorizados publicados al respecto en las bases de datos Medline (1996-2008) y Embase (1980-2008), incluyendo 13 estudios transversales, 4 estudios de cohortes y dos estudios caso-control, que reunían más de 425.000 individuos<sup>8</sup>. De ellos, 9 estudios analizaban el riesgo de asma en niños y adultos, 6 estudios los síntomas asmáticos en la población infantil y 5 estudios la exposición prenatal al paracetamol. En todos ellos se comprueba la asociación entre asma y la utilización de paracetamol en niños y adultos, y el riesgo de asma en relación con el momento de su consumo.

De cualquier modo, en todos estos estudios existen varias limitaciones que hay que tener en consideración:

- Son frecuentemente estudios observacionales.
- La tasa de exposición al paracetamol es muy heterogénea.
- La relación dosis/respuesta está determinada de un modo retrospectivo.
- El diagnóstico de asma / síntomas asmáticos es habitualmente "auto-referido".

- Pueden existir evidentes sesgos, como el de memoria o de indicación.

En definitiva, todos los trabajos referidos hasta ahora parecen demostrar la asociación positiva entre asma y paracetamol, pero la credibilidad de esta asociación dependerá de su plausibilidad biológica, esto es, del cumplimiento del principio de causalidad. En este sentido, se ha valorado la posibilidad de que el paracetamol pudiera inhibir la supresión de la ciclooxigenasa 2, alterando la formación de prostaglandina E<sub>2</sub> e inclinando por lo tanto el medio hacia una respuesta TH<sub>2</sub> e inhibiendo la TH<sub>1</sub>. Otra teoría se basa en el posible efecto antigénico del paracetamol, mediado por IgE<sup>9</sup>. Otra hipótesis correlaciona la toxicidad que produce el paracetamol en el hígado, al aumentar la concentración de TNF y de otras citoquinas que producen la muerte celular, con lo que ocurriría en los pulmones, en donde este fármaco podría también inducir la apoptosis celular en las vías aéreas, produciendo cambios permanentes en las mismas que explicarían la presencia de asma varios años después de la exposición al fármaco<sup>10</sup>.

Pero realmente, la hipótesis más aceptada de todas las existentes sobre la posible causalidad biológica en la relación paracetamol - asma es de la "vía del glutatión" (Figura 1).

El glutatión (L-gamma glutamyl L-cisteinil glicina) se encuentra en la barrera del tracto respiratorio. En más del 95% de los casos está presente en su forma reducida, como un anti-oxidante. Existen muchos estudios donde se demuestra su implicación en la inflamación pulmonar. Se ha comprobado su disminución en el condensado exhalado de los niños asmáticos durante las exacerbaciones. Además, se han detectado polimorfismos genéticos de los sistemas enzimáticos glutatión-S transferasa en la población asmática, los cuales actúan contra los productos del estrés oxidativo.

El paracetamol disminuye los niveles de glutatión de un modo dependiente de la dosis, tanto a nivel del hígado como en el riñón y en el pulmón. Así, las sobredosis de paracetamol serían citotóxicas para los neumocitos y causarían daño pulmonar, pero las dosis terapéuticas de dicho fármaco podrían reducir los niveles de glutatión en los neumocitos II y en los macrófagos alveolares, debilitando con ello la habilidad del organismo para mitigar el estrés oxidativo producido por las especies reactivas de oxígeno (O<sub>2</sub><sup>-</sup>, OH, ROO<sup>-</sup>). Estas sustancias han sido claramente correlacionadas con la inflamación de la vía aérea y con el asma nocturna, pues desencadenan descamación epitelial, edema de mucosa, liberación de leucotrienos, broncoconstricción y estimulación

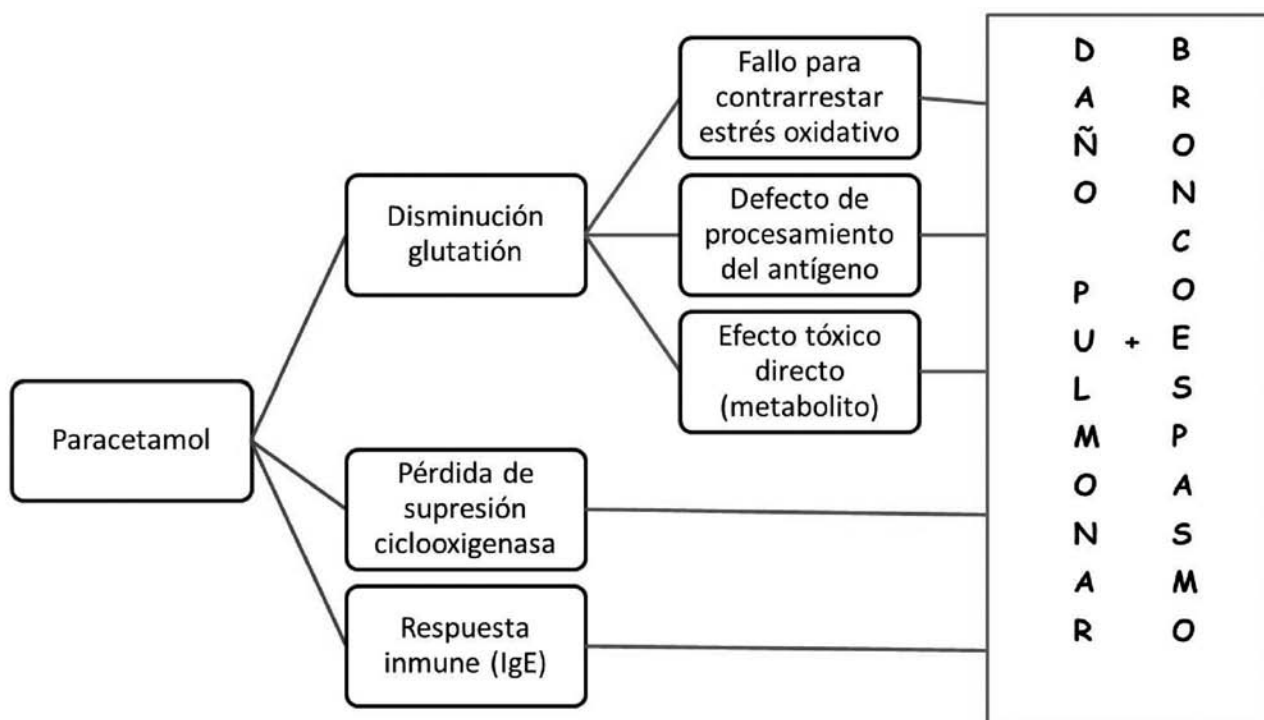
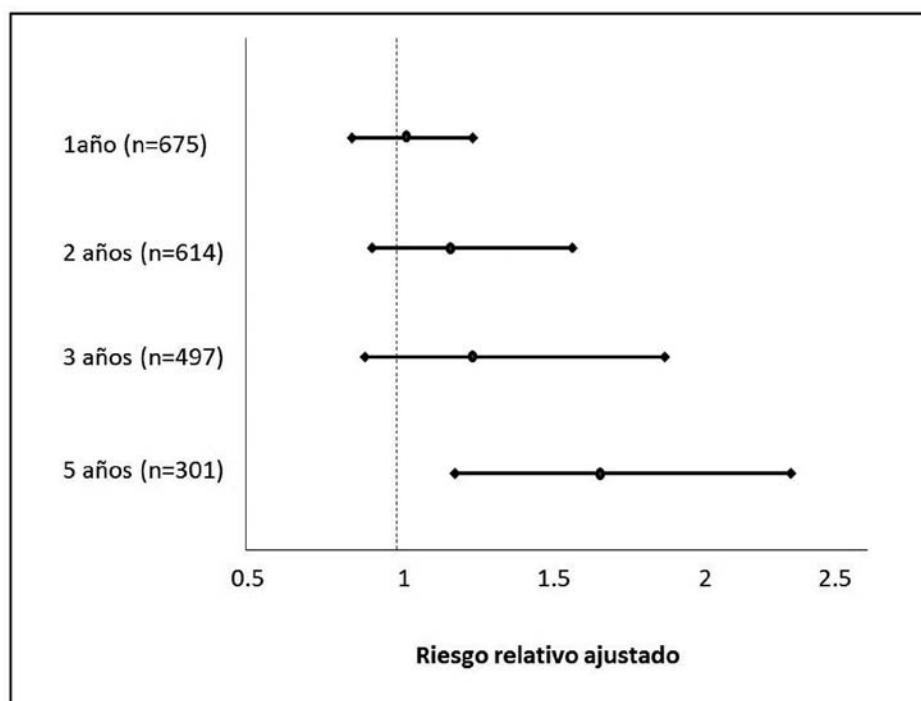


Figura 1. Mecanismos probables de afectación pulmonar por paracetamol.

de células inflamatorias, siendo liberadas de un modo especial, y entre otras, por los eosinófilos. Además, cuando los niveles de glutatión están disminuidos se puede producir un procesamiento defectuoso de las uniones disulfídicas, que son clave para la presentación de los antígenos, alterándose así la expresión de la vía T<sub>1</sub>-helper y favoreciéndose la dominancia de la TH<sub>2</sub>.

Un excelente trabajo en este orden, publicado por el grupo de Graham Barr en Nueva York<sup>11</sup>, demostró que la exposición prenatal al paracetamol estuvo relacionada con la aparición de sibilancias en dicha población a la edad de 5 años, y que ese riesgo era modificado por un polimorfismo funcional en GSTP1, lo cual sugiere aún más la existencia de un mecanismo dependiente de la vía del glutatión. El estudio abarcó a 1.442 mujeres, reclutándose finalmente 714 niños (50%), obteniéndose información sobre la utilización de paracetamol y de otros fármacos como AINES y AAS por parte de las mujeres durante su embarazo, con dosis y tiempos oportunos, así como la aparición de sibi-

lancias en sus hijos al año, dos años, tres años y cinco años de vida. Además se efectuó el genotipado para el gen P<sub>1</sub> de glutatión-S transferasa (GSTP1) con el fin de comprobar su correlación con la presencia de síntomas asmáticos en la población infantil. Existió un consumo habitual de paracetamol en un 34% de las embarazadas. Aparecieron sibilancias en los niños a los 5 años en un 26'9%, y en este grupo se demostró que la exposición prenatal de sus madres al paracetamol producía mayor riesgo de aparición de dichos síntomas (RR: 1'71; IC 95%: 1'2-1'4), así como mayor uso en general de fármacos para el asma (RR: 1'75) y de visitas a Urgencias por dicho motivo (RR: 2'08). Curiosamente, aunque la utilización de paracetamol fue idéntica para el primer, segundo y tercer trimestre de embarazo, sólo se pudo demostrar su asociación con la aparición de sibilancias en los niños a los cinco años cuando las embarazadas lo habían consumido en el segundo y tercer trimestre. Y más aún, cuando existía este antecedente de exposición de las embarazadas al paracetamol, la asociación con las sibilancias en sus hijos aumentaba con la edad (Figura 2).



**Figura 2.** Riesgo relativo ajustado de sibilancias mantenidas en los 12 meses previos en relación con exposición pre-natal a paracetamol. Los riesgos relativos se ajustaron por sexo, raza, orden de nacimiento, asma materna, exposición ambiental al humo de tabaco y uso post-natal de paracetamol. Las barras representan los intervalos de confianza al 95%. Se observó una tendencia de riesgo incrementado de sibilancias con la edad ( $p=0.001$ ). Cuando los análisis se restringieron únicamente a los 301 niños que habían alcanzado la edad de 5 años, los riesgos relativos de sibilancias a las edades de 1, 2 y 3 años en relación con su exposición pre-natal a paracetamol fueron, respectivamente, de 1.11 (IC 95% 0.87 – 1,42), 1.62 (IC 95% 1.10 – 2.37) y 1,39 (IC 95% 0.89 – 2.16).

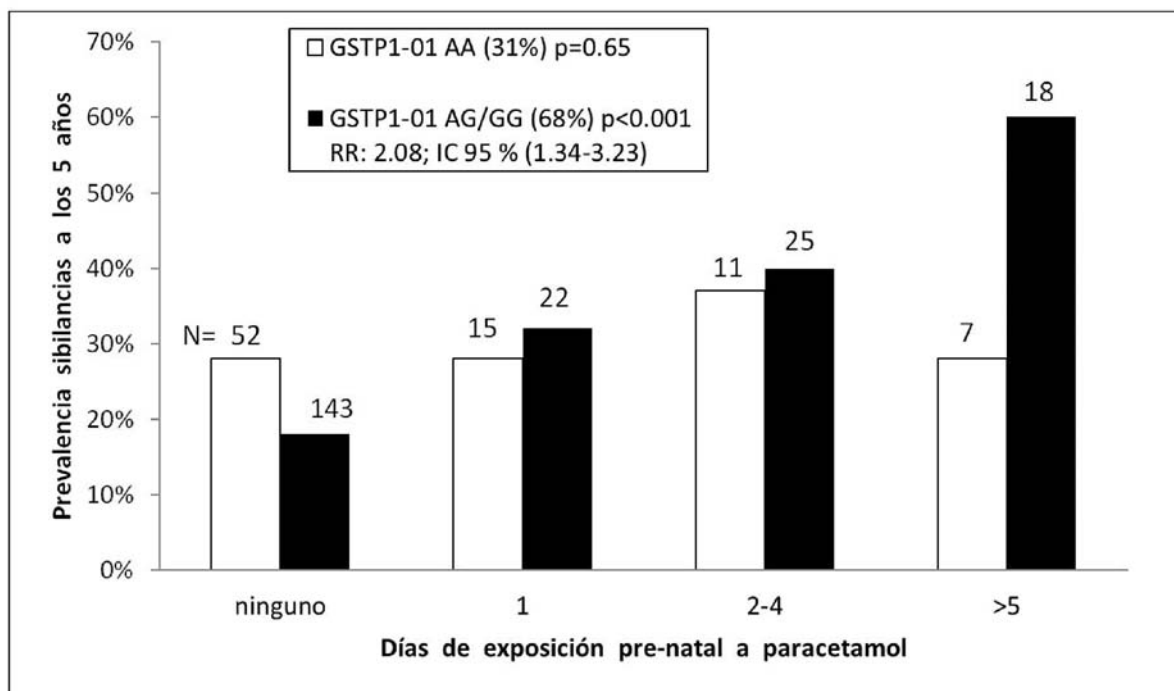


Figura 3. Asociación entre los días de utilización de paracetamol durante el embarazo y las sibilancias mantenidas a los 5 años de edad, estratificando por polimorfismo común en el gen GSTP1. La interacción entre cualquier uso prenatal de paracetamol y la presencia de un alelo G (AG o GG) en el polimorfismo GSTP1 (A105G) con las sibilancias a la edad de 5 años fue estadísticamente significativa en los análisis ajustados ( $p=0.009$ )

La exposición prenatal a paracetamol en el 2.º y 3.º trimestre del embarazo estuvo relacionada con la aparición de sibilancias en los niños de 5 años que tenían al menos 1 copia del alelo mayor GSTP1 (AG/GG), pero no entre los niños homocigóticos para ese alelo mayor (AA), luego esa asociación estuvo claramente modificada por un polimorfismo común en el gen GSTP, lo que sugiere sin duda un mecanismo relacionado con el glutatión (Figura 3).

En este sentido cabría especular que los alelos del GSTP podrían modular los efectos deletéreos ambientales en el asma, contribuyendo a eliminar sus componentes tóxicos, como ya apuntaban previamente otros autores<sup>12,13</sup>.

De cualquier modo, el hecho de que la relación entre el consumo de paracetamol en las mujeres embarazadas y la aparición de sibilancias en sus hijos sólo se confirma cuando esas madres utilizaron el fármaco en el 2.º y 3.º trimestre de embarazo iría a favor del principio de causalidad biológica, aunque una posible explicación para ello radicaría en la imposibilidad de que el hígado fetal pudiese metabolizar el paracetamol en las fases tempranas del embarazo.

Todo lo antedicho nos lleva a plantearnos varias preguntas sobre la conveniencia de modificar las recomendaciones de tratamientos anti-inflamatorios en la mujer embarazada, o en la posibilidad de revertir estos posibles efectos deletéreos del fármaco con una adecuada nutrición, aportando elementos antioxidantes, o en controlar aún más los factores ambientales en el entorno de la mujer embarazada.

Es evidente que necesitamos aún más que nunca estudios basados fundamentalmente en modelos experimentales, con medidas precisas de exposición (dosis y tiempos) al fármaco y teniendo en cuenta los factores de confusión que con frecuencia se han asociado a los síntomas, para poder valorar finalmente los riesgos y beneficios del empleo de paracetamol y otras posibles alternativas en la población de mujeres gestantes.

En conclusión, aunque existen muchos argumentos para asociar el uso de paracetamol con la aparición de síntomas asmáticos, sobre todo en la infancia, se requieren más trabajos de investigación que incluyan ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo para afirmar categóricamente esta relación y poder desarrollar directrices basadas en la evidencia para el mejor uso de este tipo de fármacos en la población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chafee FH, Settupane GA. Asthma caused by FD&C. *J Allergy* 1967; 40: 65-72.
2. Newson RB, Shaheen SO, Chinn S y col. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J* 2000; 16: 817-823.
3. Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, y col. Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax* 2000; 55: 266-270.
4. Barr RG, Wentowski CC, Curhan, y col. Prospective study of acetaminophen use and newly diagnosed asthma among women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 836-841.
5. Beasley R, Clayton T, Crane J, y col. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhino-conjunctivitis, and eczema in children aged 6-6 years: analysis from Phase Three of the ISAAC program. *Lancet* 2008; 372: 1039-48.
6. Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, y col. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002; 57: 958-963.
7. Garcia Marcos L, Sánchez Solís M, Pérez Fernández V, y col. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on wheezing in preschool children modified by asthma in the mother? *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 33-7.
8. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, y col. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults. *Chest* 2009; 136: 1316-23.
9. De Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, y col. Paracetamol hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 508-511.
10. Lawyer AB. Paracetamol as a risk factor for allergic disorders –correspondence–. *Lancet* 2009; 373: 121.
11. Perzanowski M, Miller R, Tang D, y col. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort. *Thorax* 2010; 65: 118-123.
12. Melen E, Nyberg F, Lindgren CM, y col. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1077-84.
13. Schoer KT, Biagini Myers JM, Ryan PH, y col. Associations between multiple environmental exposures and glutathione S-transferase P1 on persistent wheezing in birth cohort. *J Pediatr* 2009; 154: 401-8.



# Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística

MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ GARCÍA  
MARIA JOSÉ SELMA FERRER  
IRENE VALERO SÁNCHEZ

Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Valencia

Correspondencia: m.a.martinez@saludalia.com

## RESUMEN

Si bien su única indicación formalmente aceptada actualmente es la fibrosis quística (FQ), la utilización de antibióticos por vía inhalada en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ es una práctica cada vez más habitual. Ello es así porque los estudios realizados hasta el momento han demostrado diferentes efectos positivos sobre algunos parámetros clave en estos pacientes como son la reducción en el número de colonias, la disminución en la cantidad y purulencia del esputo, una reducción significativa en el número de agudizaciones y la mejoría de la calidad de vida, por lo que parece que solo es cuestión de tiempo y de la aparición de estudios de mayor tamaño, ya en marcha, que se consiga una evidencia científica suficiente como para que la indicación de este tratamiento se extienda al resto de etiologías de las bronquiectasias. Probablemente, la situación en la que dicha utilización está más consensuada sea la colonización (y sobre todo la infección) bronquial crónica, por *Pseudomonas aeruginosa*. La gravedad de los efectos adversos de dicho tratamiento suele ser menor y relacionada con la irritación local pasajera de la vía aérea, si bien su frecuencia es mayor que la observada en los pacientes con FQ. Debido a las especiales características de esta forma de tratamiento: altas concentraciones locales del fármaco con escasos efectos adversos sistémicos, no cabe duda de que los antibióticos inhalados se presentan como una terapia con un excelente futuro para el manejo, ya no solo de las bronquiectasias, sino también de muchas de las infecciones de las vías respiratorias.

**PALABRAS CLAVE:** Bronquiectasias. *Pseudomonas aeruginosa*. Antibióticos inhalados. Tobramicina. Colistina. Aztreonam.

## Introducción

Las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística (FQ), quizá sean junto con el síndrome de hipoventilación relacionado con la obesidad, las dos enfermedades de la esfera neumológica en las que mayor discordancia existe entre la gran cantidad de pacientes diagnosticados, número que sigue creciendo año tras año, y las escasas pruebas científicas existentes para su manejo terapéutico. Ello hace que en la

mayoría de las ocasiones su tratamiento se justifique en la extrapolación de los utilizados en enfermedades semejantes desde un punto de vista fisiopatológico, para los que la terapia elegida ha demostrado su eficacia y seguridad. En el caso de las bronquiectasias, un claro ejemplo sería la utilización de los broncodilatadores y antiinflamatorios inhalados usados con éxito en otras enfermedades de la vía aérea como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), mientras que para el caso del síndrome de hipovent-

tilación-obesidad lo sería la utilización de la ventilación mecánica no invasiva, muy eficaz en otras enfermedades que cursan con hipoventilación, en las que existe una mayor justificación científica para su utilización, como la cifoescoliosis o algunas enfermedades neuromusculares.

Una situación semejante se presenta en el uso de antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ. A pesar de su creciente utilización, las pruebas existentes a su favor son escasas y están basadas en estudios de pequeño tamaño, si bien casi todos ellos con resultados positivos, por lo que hasta el momento su uso se fundamenta en los resultados obtenidos en pacientes con FQ, enfermedad para la que existe un mayor grado de calidad de las pruebas científicas. Actualmente su uso es compasivo, pero ya están en curso algunos ensayos clínicos que podrán demostrar lo que parece evidente, es decir, una disminución del número de agudizaciones, y una mejoría clínica y de la calidad de vida de los pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ.

Aunque la vía inhalatoria se ha utilizado desde hace siglos para administrar diferentes sustancias y fármacos directamente en las vías respiratorias, en las últimas décadas ha habido un mayor interés por esta vía terapéutica. Así, buscando el término "aerosol therapy" en *PubMed* se encuentran más de 40.000 entradas hasta finales de 2011. En concreto, la administración de antibióticos por vía inhalada ofrece indudables ventajas ya que permite la actuación directa sobre el órgano diana, la posibilidad de administrar dosis más reducidas del fármaco alcanzando una concentración elevada en la zona de infección, un menor tiempo de latencia entre la toma y el efecto terapéutico y una menor cantidad e intensidad de efectos adversos sistémicos, si bien para su utilización es necesario que la fórmula posea las cualidades fisicoquímicas adecuadas para ser inhalada y se precisa de algún sistema de inhalación adecuado cuyo uso debe de ser aprendido tanto por el paciente como por el personal sanitario<sup>1</sup>. En la década de los 50 del siglo pasado se utilizaron por primera vez preparados de antibióticos inhalados en forma de penicilina y estreptomocina para el tratamiento de las infecciones bronquiales<sup>2</sup>. Estos primeros intentos dieron paso a la utilización de una mayor gama de antibióticos inhalados, aprovechando su preparación para administración intravenosa, y el desarrollo de nuevos nebulizadores más eficientes usados en pacientes con fibrosis quística (FQ) en quienes han alcanzado un gran efecto sobre

algunos parámetros clínico-funcionales, habitualmente para el tratamiento de la colonización e infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA)<sup>3</sup>. Todo ello impulsó la comercialización de algunos antibióticos preparados específicamente para ser inhalados y la puesta en marcha de ensayos clínicos sobre otros<sup>4</sup>. Por último, este efecto positivo animó a algunos autores a la realización de estudios del efecto de diferentes antibióticos inhalados sobre los pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, un tipo de enfermedad de la vía aérea cuyo diagnóstico se hacía cada vez más frecuente gracias a la utilización de rutina de la tomografía computarizada alta resolución<sup>5-15</sup>. En la presente revisión se repasará cuáles son los antibióticos inhalados disponibles actualmente y cuál es el nivel de prueba actual de su utilización en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, las recomendaciones de su uso según las normativas vigentes en estos pacientes y algunos aspectos relacionados con los diferentes nebulizadores disponibles.

## Primeros pasos del uso de los antibióticos inhalados para el tratamiento de bronquiectasias

Los estudios iniciales del efecto de un tratamiento antibiótico prolongado en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ se centraron en su administración por vía oral (especialmente los beta-lactámicos y las tetraciclinas) consiguiéndose una reducción de la inflamación bronquial y cierta mejoría clínica pero escaso impacto funcional o reducción de las agudizaciones<sup>16,17</sup>. En 1985 se publicó el primer estudio importante (aunque no comparado con placebo) sobre el efecto de la amoxicilina nebulizada, durante 4 meses, en pacientes con bronquiectasias que no habían mejorado con el tratamiento de amoxicilina oral, observándose una disminución de la cantidad y purulencia del esputo, así como una mejoría del flujo espiratorio máximo matutino<sup>5</sup>. Posteriormente, en 1997, se utilizó gentamicina inhalada durante 3 días, en el primer estudio de antibioterapia inhalada comparada con placebo sobre en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, observándose una disminución en los parámetros de inflamación, de la carga bacteriana, de algunos datos clínicos, como la disnea o la cantidad de esputo diario producido, y una mejoría funcional tanto en el flujo espiratorio máximo como en la prueba de los 6 minutos de marcha<sup>7</sup>.

La creciente preocupación por la presencia de PA en las muestras respiratorias de pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ (al igual que en los pacientes con FQ), relacionada más estrechamente con formas más graves de la enfermedad, peor calidad de vida, más agudizaciones y mayor mortalidad, ha hecho que en los últimos años se hayan desarrollado algunos antibióticos antipseudomónicos inhalados y que aparecieran en el mercado algunos antibióticos eficaces frente a este microorganismo específicamente preparados para su inhalación: la tobramicina libre de aditivos<sup>18</sup>, el colistimetato de sodio<sup>19</sup> y muy recientemente la solución para inhalación de aztreonam lisina.

## Tobramicina inhalada en bronquiectasias no debidas a FQ

La tobramicina por vía inhalada ya sea desde su preparación intravenosa o, más recientemente, libre de aditivos y preparada específicamente para ser inhalada, es probablemente el antibiótico inhalado utilizado en bronquiectasias no debidas a FQ con colonización o infección bronquial crónica por PA que acumula un mayor número de estudios realizados, habitualmente de pequeño tamaño si bien todos apuntan en una misma dirección positiva sobre su eficacia (tabla I)<sup>9-12,15</sup>. En resumen, los estudios parecen indicar un

Autor y año	Método	N	Atb inhalado	Duración	Micro	Resultados	Resistencias	Efectos adversos
Orriols (1999)	Aleatorizado No placebo	15	Ceftacídima (1.000 mg/12h) + Tobramicina (100 mg/ 12 h)	1 año	100% P.A.	- ↓ n.º y longitud de hospitalizaciones (0% erradicación)	14% (tobramicina)	No alteración renal ni auditiva
Barker (2000)	Aleatorizado Placebo	74	Tobramicina* 300 mg/12horas	4 sem "on" + 2 sem "off"	100% P.A.	- ↓ n.º colonias (35% erradic)	11% Mejoría clínica (62%)	Tos, disnea, broncoespasmo, dolor torácico
Couch (2001)	Aleatorizado Placebo	74	Tobramicina* 300 mg/12 horas	4 sem	100% P.A.	- ↓ n.º colonias (35% erradic) Mejoría clínica (62%)	8%	Disnea, sibilancias y molestias torácicas
Drobnic (2005)	Aleatorizado Placebo	30	Tobramicina 300 mg/12 h	6 meses 2 ciclos (cross over)	100% P.A.	- ↓ n.º y longitud de hospitalizaciones - ↓ n.º colonias	0%	Broncoespasmo (10%), hemoptisis (81 pac) tinnitus (1 pac)
Scheinberg (2005)	No aleatorizado	41	Tobramicina* 300 mg/12 horas	3 ciclos "on" y 3 ciclos "off" de 14 días	100% P.A.	-Mejoría clínica y CVRS -22% erradicación P.A.	5%	Tos, disnea y sibilancias 22% fueron excluidos
Steinfort (2007)	No aleatorizado	18	Colistina 30 mg	41 meses	78% P.A.	-Mejoría CVRS - ↓ pérdida función pulmonar	0%	No
Dhar (2010)	No aleatorizado (Retrospectivo)	19	Colistina 1-2 ml/12 h	23,6 meses	100% P.A.	- ↓ volumen esputo - ↓ n.º colonias (16% erradic) - ↓ exacerbaciones y Hosp.	No info	No info

\* TSI: Solución de tobramicina para inhalación; PA: Pseudomonas aeruginosa; sem: semanas; info: información, erradic: erradicación; Atb: antibiótico; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

Tabla I. Estudios realizados con antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística y predominio de colonización crónica por Pseudomonas aeruginosa.

efecto positivo sobre algunas variables clínicas (en especial la cantidad y purulencia del esputo), la calidad de vida y la disminución de la densidad de colonias de PA con tasas de erradicación variables (0-35%), así como una disminución, en algunos estudios, del número de agudizaciones que precisaban hospitalización. La aparición de resistencias fue variable (0-14%) y no se observó mejoría en ninguno de los estudios de los parámetros funcionales, siendo frecuente la aparición de efectos adversos, habitualmente leves. *MacLeod et al* realizaron un estudio sobre la combinación de dos antibióticos por vía inhalada (tobramicina y fosfomicina) en un grupo de pacientes con bronquiectasias tanto debidas como no debidas a FQ para cubrir las infecciones polimicrobianas compuestas por un gram positivo y un gram negativo, observando que esta combinación es más eficaz que el uso de sus componentes por separado<sup>20</sup>. Por último, sólo un estudio<sup>21</sup> analizó el papel de la antibioterapia inhalada durante las agudizaciones sin encontrar una mejoría clínica o una recuperación más rápida al añadir tobramicina inhalada a ciprofloxacino oral. Sin embargo sí que se observó un mayor número de efectos adversos del tratamiento inhalado por lo que con el nivel de prueba actual no puede aconsejarse el uso de antibióticos inhalados en fase de agudización a pacientes con bronquiectasias.

Existen dos presentaciones de tobramicina libre de aditivos disponibles en preparación para inhalación: TOBI® Novartis AG (300 mg/5 ml) con el nebulizador Pari LC PLUS™ y el compresor 4-6 l/min PulmoAide (DeVilbiss) y Bramitob® Chiesi Farmaceutici (300 mg/4 ml) con el nebulizador Pari LC PLUS™ y el compresor Pari Turbo Boy™. La prescripción más habitual es la de 300 mg/12 horas en ciclos de 28 días de tratamiento (ciclo on) seguidos de 28 días de descanso (ciclo off) para minimizar la aparición de resistencias. La utilización de tobramicina con nebulizadores de malla o electrónicos (Pari eFlow® rapid) ha demostrado, además de la reducción del tiempo de inhalación, una mayor penetración pulmonar. Próximamente se dispondrá de preparaciones de tobramicina en polvo seco para su inhalación.

## Colistimetato de sodio en bronquiectasias no debidas a FQ

El colistimetato de sodio (colistina, colimicina) ha sido menos estudiado en pacientes con bronquiectasias no debidas

a FQ; sin embargo, la amplia experiencia acumulada en pacientes con FQ en quienes se muestra eficaz y la baja tasa de resistencias que genera frente a PA a pesar de su utilización prolongada, han hecho que se utilice ampliamente también en estos pacientes<sup>22,14,15</sup> (tabla 1). *Steinfort et al*<sup>13</sup>, en un estudio no-controlado, observaron que el tratamiento con colistina inhalada consiguió una disminución de la pérdida de función pulmonar (44 ml/año vs 110 ml/año;  $p=0.035$ ) y una mejoría de la calidad de vida, en 14 pacientes con BQ idiopáticas y 4 con EPOC grave y colonización crónica por Gram-negativos (especialmente PA), sin generar ninguna resistencia ni efectos adversos durante una media de 41 meses de utilización. Por su parte, *Dhar et al*<sup>4</sup>, en un trabajo también no-controlado, observaron que la utilización de colistina inhalada durante un periodo de alrededor de 2 años de mediana conseguía una reducción de las exacerbaciones, de las hospitalizaciones, del volumen del esputo y de la tasa de erradicación de PA en 19 pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ y colonización crónica por PA. Actualmente se llevan a cabo algunos estudios internacionales que establecerán de una forma más definitiva cuál es el papel de la colistina inhalada en el tratamiento de los pacientes con BQ no debidas a FQ. Existen dos presentaciones en el mercado de colistimetato de sodio: el Promixin® Praxis Pharmaceutical® (1 millón de UI por vial) utilizado con sistema de aerosol denominado I-neb® ADD® Philips-Respironics y el colistimetato de sodio GES® (1 millón de UI por 1 vial) utilizado con Pari LC Plus o Pari e-flow® rapid. La dosis habitual es de 1-2 millones de UI/12 horas (algunos autores la han administrado incluso cada 8 horas). La utilización del sistema I-neb permite reducir a la mitad la dosis de colistimetato de sodio inhalado (dosis habitual con I-neb: 1 millón de UI/12 horas), debido a que la generación de aerosol sólo se produce durante la inspiración, con lo que se evita la pérdida del fármaco al medio ambiente durante la espiración.

## Solución para inhalación de aztreonam lisina en bronquiectasias

El último antibiótico inhalado ya disponible en el mercado en el momento de redactar esta revisión es el aztreonam lisina (Cayston®, Gilead Sciences, Inc). No existe literatura hasta el momento sobre su uso en pacientes con bronquiec-

tasias no debidas a fibrosis quística, si bien se están comenzando algunos estudios al respecto. En pacientes con FQ, algunos autores han puesto de manifiesto una mejoría clínica, funcional y microbiológica con su utilización, que habitualmente se realiza en ciclos "on-off" a una dosis de 75 mg cada 8 horas. Su utilización debe realizarse con un sistema específico de nebulización denominado Altera®<sup>23,24</sup>.

## Recomendaciones actuales de la antibioterapia inhalada en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ

Actualmente, y a pesar de las recomendaciones de dos normativas (una nacional y otra internacional), de diversas revisiones y de la experiencia acumulada con resultados positivos en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, no existe una indicación formal para el uso de antibióticos inhalados en estos pacientes por lo que a día de hoy sigue siendo un tratamiento que debe solicitarse burocráticamente como de uso compasivo. Diversos ensayos clínicos puestos en marcha, alguno de ellos en su última fase, posiblemente sienten la indicación de forma definitiva. En cualquier caso, ambas normativas coinciden en lo substancial sobre cuáles deben de ser las recomendaciones del tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ. En este sentido, se comentarán de forma preferente las recomendaciones expuestas en la normativa de la SEPAR para el diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias<sup>25</sup>, con algunos comentarios extraídos de la normativa británica (*British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*)<sup>26</sup>, más reciente.

En términos generales el tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ se reserva para las situaciones de colonización inicial, intermitente o crónica así como para la infección bronquial crónica por *PA*. Para la colonización o infección bronquial crónica por otros microorganismos no existe evidencia científica que apoye su uso por lo que la decisión debe individualizarse.

*Colonización inicial por PA.* Se trata de la situación en la que *PA* aparece por primera vez en una muestra respiratoria. Si bien esta situación no siempre significa que el microorganismo sea de reciente aparición en la mucosa bronquial, se considera que el tratamiento debe ser agresivo y el objetivo

debe de ser la erradicación del mismo, situación que presumiblemente podrá alcanzarse con mayor facilidad que cuando el microorganismo aparece en forma de colonización o infección crónica de la mucosa bronquial. La posición del tratamiento antibiótico inhalado en este caso, ya sea una u otra de las preparaciones comercializadas, es la de prescribirse en el caso de que un tratamiento erradicador con ciprofloxacino oral a una dosis de 750 mg/12 horas durante tres (SEPAR) o dos (BTS) semanas u otros antibióticos antipseudomónicos por vía sistémica con las dosis y duración adecuadas no sean eficaces. En este caso, la duración del tratamiento inhalado se establece entre 3-12 meses (junto o sin una nueva tanda de antibiótico sistémico) según los controles de cultivo de esputo establecidos y la aparición de efectos adversos o resistencias. La normativa de la BTS plantea también como aconsejable la erradicación del *estafilococcus aureus* metiliclin-resistente en su colonización inicial con la utilización de antibióticos según el antibiograma, si bien el porcentaje de pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ con este microorganismo potencialmente patógeno (MPP) es mucho más reducido que en la FQ.

*Colonización bronquial intermitente.* Se refiere a la situación de cultivos positivos y negativos de forma intermitente para un mismo MPP, con al menos un mes de diferencia entre ellos, en pacientes que no estén recibiendo antibiótico contra el mismo. En general refleja una situación de colonización crónica con escaso número de colonias, no siempre detectables en el esputo, por lo que su tratamiento se realiza de la misma forma que para esta situación, según se expone a continuación.

*Colonización bronquial crónica.* Describe la situación en la que el paciente presenta un cultivo positivo repetido (más de 3 veces consecutivas separadas al menos durante un mes en un periodo de seis meses) para el mismo MPP. Si bien no se puede asegurar que se trate de un mismo serotipo, se considera a efectos terapéuticos como la definición anterior. Se puede considerar el tratamiento antibiótico prolongado, entre ellos por vía inhalada, ante cualquiera de las siguientes situaciones: agudizaciones repetidas (según las Normativas de la BTS al menos 3 agudizaciones al año con necesidad de tratamiento antibiótico sistémico), recaídas tempranas, ingresos hospitalarios, deterioro rápido de la función pulmonar o colonización crónica por *PA*. En este

último caso el objetivo fundamental no va a ser la erradicación de PA, situación improbable y en cualquier caso transitoria, sino la disminución del número de colonias al mínimo en un intento por enlentecer el progreso de la enfermedad, mejorar la clínica y disminuir el número de exacerbaciones y en definitiva romper el círculo vicioso patogénico de formación y progresión de las bronquiectasias. La pauta a seguir será la misma que para la infección bronquial crónica.

*Infección bronquial crónica.* Siguiendo los mismos objetivos que para la colonización, esta situación supone la colonización bronquial crónica en la que el paciente presenta síntomas, especialmente una expectoración crónica abundante y purulenta debido a una mayor invasión de la mucosa bronquial por el MPP, una mayor carga bacteriana o una mayor reacción inflamatoria en la vía aérea. Cuando la colonización/infección bronquial crónica se establece, el tratamiento con antibioterapia prolongada es necesario si el microorganismo es PA y permite elegir entre tres posibilidades: tratamiento oral antipseudomonas (habitualmente fluoroquinolonas del tipo ciprofloxacino o levofloxacino); tratamiento intravenoso (ceftacídima, piperacilina-tazobactam, imipenem, aminoglucósidos o aztreonam) o bien tratamiento antibiótico inhalado prolongado (tobramicina o colistina). En pacientes más graves, una cuarta opción es la combinación de dos de las tres opciones anteriores, habitualmente antibiótico inhalado más antibiótico sistémico (orales o IV). Si bien no existen claras pruebas científicas sobre cuál debe de ser la elección, como ya ha sido comentado, los antibióticos inhalados ofrecen ciertas ventajas, por lo que muchos profesionales los escojen como primera opción de tratamiento: mayor concentración en las vías aéreas, menos efectos adversos sistémicos, menor dosis de antibiótico necesaria y menor aparición de resistencias.

Si bien en el momento de la confección de estas normativas no estaba comercializado se puede asumir que para el uso de la preparación inhalada de aztreonam lisina se pueden seguir unas recomendaciones de su uso semejantes a las ya comentadas para colistina y tobramicina.

## Efectos adversos<sup>18,19,23,24</sup>

Como en todo tratamiento administrado de forma inhalada con escasa absorción sistémica, los efectos adversos más frecuentemente observados con antibióticos inhalados en

pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ suelen ser locales (tos irritativa, mal sabor de boca, broncoconstricción, disfonía, disnea y molestias torácicas) y transitorios, por lo que rara vez obligan a la retirada del fármaco, si bien suelen ser más frecuente que en los pacientes con FQ. Algunas consideraciones prácticas serían las siguientes:

- Los efectos graves o sistémicos son muy raros, aunque se han descrito casos excepcionales de ototoxicidad, nefrotoxicidad y problemas neuromusculares por lo que se debe ser cuidadoso a la hora de la indicación.
- La administración de un broncodilatador de acción rápida previa a la toma del antibiótico inhalado reduce el número e intensidad de los efectos adversos.
- Se recomienda en líneas generales administrar al menos la primera dosis en el centro hospitalario. Descensos en el FEV1 superiores al 15-20% a pesar de la administración previa de broncodilatadores debe hacer valorar la suspensión del tratamiento. Una alternativa a la medición del FEV1 podría ser la medición del PFE (flujo espiratorio máximo).
- En caso de hemoptisis significativa, no debe administrarse el tratamiento antibiótico inhalado.
- Debe evitarse en lo posible la utilización por vía inhalada de aquellos antibióticos no preparados para su administración por esta vía.
- La fisioterapia respiratoria con el objetivo de expulsar la mayor cantidad de secreciones posibles debe de realizarse de forma previa a la inhalación del tratamiento antibiótico.

Se ha propuesto que el tratamiento con antibióticos inhalados podría tener algunos inconvenientes como la selección de MPP resistentes o la colonización por otros microorganismos, lo cual resulta excepcional dado que es muy baja la aparición de resistencia de alto grado persistentes<sup>26,27</sup>. La contaminación ambiental por la propia salida del antibiótico en nebulización al medio ambiente puede subsanarse con la utilización de nebulizadores de malla que se activan solo en la fase inspiratoria o con filtros adecuados. En cualquier caso, según la normativa de la BTS, un aumento de las resistencias de MPP en la comunidad en general como consecuencia de esta práctica es difícil, y aconseja que los esfuerzos vayan encaminados sobre todo a evitar la exposición del antibiótico al personal cercano al paciente por la

posible aparición de resistencias locales o efectos adversos, solucionables asimismo con la colocaciones de filtros o la utilización de un nebulizador que se activa sólo en la fase inspiratoria. Otros aspectos hacen referencia al coste elevado del tratamiento, que se va reduciendo progresivamente con el tiempo; evitar la contaminación del equipo de nebulización requiere tener un cuidado especial en su mantenimiento; y por último, la duración excesiva del tratamiento, que se ha reducido considerablemente con la utilización de los nebulizadores de malla o electrónicos.

## Otros antibióticos inhalados

Existen en la actualidad más de 45 ensayos clínicos puestos en marcha sobre la eficacia y seguridad de diversos antibióticos inhalados en pacientes, ya no solo en pacientes con bronquiectasias o FQ, sino también de otras enfermedades de la vía aérea como sinusitis, neumonías o EPOC sin bronquiectasias. De entre estos antibióticos que permanecen en estudio destacan ciprofloxacino, levofloxacino, ceftacídima, amikacina liposomal o gentamicina además de otras formulaciones de los ya existentes como el polvo seco que están siendo estudiados actualmente en estos pacientes con resultados prometedores<sup>4,28</sup>.

## Aspectos técnicos de la nebulización

Sin duda un aspecto clave de cualquier tratamiento inhalado es la cuidadosa elección del dispositivo de inhalación y una correcta técnica de la misma, y los antibióticos por vía inhalada no son una excepción. La eficacia de la nebulización depende de muchos factores que incluyen, entre otros, las características del fármaco a nebulizar (tamaño de la partícula, forma, densidad y tensión superficial de la partícula), la anatomía de las vías aéreas, la técnica de inhalación del paciente, el sistema de nebulización utilizado y su mantenimiento<sup>29</sup>. Respecto al sistema de nebuliza-

ción, no sólo las características técnicas del aparato afectan a la nebulización, sino que todos los componentes que se precisan para la nebulización (tubos de conexión, filtros, interfase bucal, etc.) afectan al rendimiento de la misma<sup>30</sup>. Todos estos factores condicionan una enorme variabilidad inter e intraindividual en el depósito de un aerosol en las vías respiratorias. Por eso, antes de comenzar un tratamiento nebulizado debe elegirse, preferentemente, el sistema de nebulización que haya probado su eficacia en la administración del preparado que se trate de nebulizar. Sólo deberían utilizarse las combinaciones de sistemas de nebulización y fármacos que hayan demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos adecuados.

## Sistemas de nebulización

Los equipos o sistemas de nebulización se componen de una cámara de nebulización (esto es, el nebulizador propiamente dicho) donde se introduce el líquido a nebulizar y se genera el aerosol y una fuente de energía necesaria para hacer funcionar el nebulizador. Existen tres tipos de sistemas de nebulización: nebulizadores ultrasónicos, jet (también denominados neumáticos o de chorro de aire) y de malla (también denominados electrónicos) (Tabla II).

	Ventajas	Inconvenientes
<b>Nebulizadores ultrasónicos</b>	Nebulizan grandes volúmenes de líquidos Más silenciosos que los jet	Desnaturalizan algunos fármacos por el calor No nebulizan suspensiones No adecuados en menores de tres años
<b>Nebulizadores jet</b>	Proporcionan altos flujos Más rápidos que los ultrasónicos Pueden nebulizar suspensiones y soluciones	Compresores ruidosos y pesados
<b>Nebulizadores de malla</b>	Pueden funcionar con baterías o pilas (además de con la red eléctrica) Poco voluminosos, silenciosos Pueden nebulizar suspensiones y soluciones Más rápidos que los jet	Menos resistentes que los jet Faltan estudios de bioequivalencia con algunos fármacos

Tabla II. Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de nebulizadores.

### Nebulizadores ultrasónicos

Los nebulizadores ultrasónicos utilizan como fuente de energía la vibración a alta frecuencia de un cristal piezoeléctrico. Las vibraciones del cristal producen oscilaciones en el líquido, dando lugar a la nebulización del mismo pero no son apropiados para la nebulización de antibióticos ya que parte de las ondas de alta frecuencia que producen se disipan en forma de calor, lo que puede afectar a la estabilidad de la suspensión<sup>31</sup>.

### Nebulizadores jet

Los nebulizadores jet se componen de una cámara de nebulización, donde se introduce el líquido a nebulizar y se genera el aerosol y una fuente de energía necesaria para hacer funcionar el nebulizador siguiendo los efectos físicos de Venturi y Bernoulli. Para nebulizar antibióticos se recomienda utilizar compresores de alto flujo ( $\geq 8$  L/min). Existen varios tipos: los nebulizadores tipo jet como los de débito constante (generación de aerosol de forma continua, tanto en la fase inspiratoria como espiratoria), o aquellos activos solo con la inspiración lo que se traduce en evidentes ventajas como el Ventstream® (Respironics) o Pari LC Plus® (Pari). Por último también están los nebulizadores jet dosimétricos o de liberación dosificada de aerosol. Estos sistemas liberan el aerosol según el flujo respiratorio de cada paciente y ad-

ministran el aerosol sólo durante la inspiración o durante una fracción de la misma lo que reduce casi totalmente la liberación del fármaco nebulizado al ambiente<sup>32</sup>.

### Nebulizadores de malla

En los nebulizadores de malla el aerosol se genera al pasar el líquido a nebulizar por los agujeros de una malla. No necesitan compresor y son menos pesados y ruidosos que los de chorro. Además de funcionar con electricidad, pueden funcionar con pilas y con la batería del coche. Hay dos tipos principales de nebulizadores de malla: estática y vibratoria. En los de malla estática el aerosol se genera aplicando una presión al líquido para que pase a través de los agujeros de la malla. En los de malla vibratoria el líquido pasa por los agujeros gracias a la vibración de la malla. La eficacia de los nebulizadores de malla es superior a la de los de chorro, con un mayor depósito pulmonar. También son menos voluminosos, más silenciosos y más rápidos<sup>33</sup> que los de chorro, lo que se traduce en un mejor cumplimiento por parte del paciente<sup>34</sup>. Actualmente están disponibles en España el eFlow® rapid (Pari) y el I-neb® (Respironics). Este último combina la técnica de malla vibratoria con la de liberación dosificada de aerosol (con la consiguiente menor liberación del fármaco al ambiente) y tiene la posibilidad de incorporar un sistema de grabación del cumplimiento de las sesiones del tratamiento (figura 1).

Figura 1. Diferentes tipos de nebulizadores de malla





## BIBLIOGRAFÍA

1. Girón RM, Valenzuela C, Pinedo C, Cisneros C. Tratamiento anti-biótico nebulizado en bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Rev Patol Respir* 2008; 11 (supl 2): 93-98
2. Farber JE, Ross J. The use of aerosol penicillin and streptomycin in bronchopulmonary infection. *Calif med* 1950; 73: 214-217
3. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1999;340:23-30
4. <http://ClinicalTrials.gov>. Último acceso marzo-2012
5. Hill SI, Morrison HM, Burnett D, et al. Short term response of patients with bronchiectasis with amoxicillin given in standard or high doses orally or by inhalation. *Thorax* 1986; 41: 559-65
6. Tageldin MA, Palmer LB, El Tayeb MN, et al. Nebulizer therapy with antibiotics in chronic suppurative lung disease. *J Aerosol Med* 1994; 7: 345-50
7. Lin HC, Cheng HF, Wang CH, et al. Inhaled gentamicin reduces airway neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2024-9
8. Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. *Clin Ther* 1985; 7: 593-9
9. Drobnic ME, Sune P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother*. 2005;39:39-44.
10. Orriols R, Roig J, Ferrer J, et al. Inhaled antibiotic therapy in noncystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med*. 1999;93:476-480.
11. Couch LA. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2001; 120: 114S-117S
12. Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 481-5.
13. Steinfurt DP, Steinfurt C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J* 2007; 37: 495-498
14. Dhar R, Anwar GA, Bourke SC, et al. Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with *pseudomonas aeruginosa*. *Thorax* 2010, 65: 553
15. Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest* 2005; 127:1420-6.
16. Medical Research Council. Prolonged antibiotic treatment of severe bronchiectasis; a report by a subcommittee of the Antibiotics Clinical Trials (non-tuberculous) Committee of the medical Research Council. *BMJ* 1957; 2. 255-9
17. Currie DC, Garbett ND, Chan KL, et al. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxicillin in purulent bronchiectasis. *Q J med* 1990; 76: 799-816
18. LoBue PA. Inhaled tobramycin: not just for cystic fibrosis anymore ? *Chest* 2005, 127: 1098-1101
19. Michalopoulos A, Paradakis E. Inhaled anti-infective agents: Emphasis on Colistin. *Infection* 2010; 38. 81-88
20. Macleod DL, Barker LM, Sutherland JL, et al. Antibacterial activities of a fosfomicin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. *J Antimicrob Chem* 2009; 64: 829-836
21. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest*. 2006;130: 1503-1510
22. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 1: 865.
23. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am Respir J Crit Care Med* 2008, 178: 921-928
24. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest* 2009; 135: 1223-1232
25. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, et al. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2008; 11: 629-640
26. Pasteur MC, Milton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65: i1-i58
27. Clemente S, Fernández-Polo A, Gil G, Cabañas MJ, Oliveras M, Hidalgo E. Administration of anti-infective agents through the inhaled route. *Farm Hosp* 2007; 31: 112-119.
28. Milton D, Bruinenberg P, Otuna B, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin hydrochloride significantly reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in CF and non-CF bronchiectasias. *Am Respir J Crit Care Med* 2009; 179: A3214
29. Hess Dr. Nebulizers: principles and performance. *Respir Care* 2000;45:609-22.
30. Alfageme I, Ancochea J, Calle M et al. Terapias respiratorias. *Arch Bronconeumol* 2009; 45 (Supl 2): 2-28.
31. Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. *J Aerosol Med* 1999;12:47-53.
32. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care* 2004;49:174-9.
33. Coates AL, Green M, Leung K, et al. Rapid pulmonary delivery of inhaled tobramycin for *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis: a pilot project. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:753-9.
34. Waldrep JC, Dhand R. Advanced nebulizer designs employing vibrating mesh/aperture plate technologies for aerosol generation. *Curr Drug Deliv*. 2008;5:114-9. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:753-9.