

Medicina respiratoria

2.ª ÉPOCA | Vol. 3 | Número 1 | ABRIL 2025

- 
- Asma profesional
 - Neumonía adquirida en la comunidad
 - Rasgos tratables de la EPOC
 - Tratamiento del tabaquismo
 - Depresión y ansiedad en la EPOC



NEUMOLOGÍA Y SALUD

Medicina respiratoria

Medicina respiratoria

Director

C. PICADO VALLÉS

Catedrático Emérito de Medicina. Universitat de Barcelona.

Secretario de Redacción

J. L. VIEJO BAÑUELOS

Ex - jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Burgos.

Consejo Editorial

B. ALCÁZAR NAVARRETE

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

M. BLANCO APARICIO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario A Coruña.

I. DÁVILA GONZÁLEZ

Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Salamanca.
Catedrático. Facultad de Medicina. Salamanca.

F. de B. GARCÍA-COSÍO PIQUERAS

Servicio de Neumología. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca.

LUIS MÁIZ CARRO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

M. MOLINA MOLINA

Servicio de Neumología. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

S. QUIRCE GANCEDO

Servicio de Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

EDITA: **Neumología y Salud, S.L.**
Avda. Arlanzón 15, 2º D. 09004 BURGOS
www.neumologiaysalud.es

* Fotografía de portada Freepik.
Imágenes generadas por IA (cedidas por A. Viejo Casas), pags. 43, 51.

ISSN: 1889-1535
Deposito Legal: BU 24-2023
imprentasantos s.l. Burgos

2ª ÉPOCA. Vol. 3 Número 1. ABRIL 2025

Notas: 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.

Medicina Respiratoria incluye revisiones parciales de artículos publicados y los datos que aparecen pueden no estar aprobados en el registro de productos farmacéuticos. Se deben consultar las fichas técnicas de los mismos.

Í N D I C E

Editorial	
Probióticos en la EPOC	5
LUIS MÁIZ CARRO	
Asma ocupacional	9
SANTIAGO QUIRCE	
Manejo actual de la Neumonía Adquirida en la Comunidad	21
CATIA CILLONIZ	
ANTONI TORRES	
Rasgos tratables pronósticos en la EPOC	35
CARLOS ANTONIO AMADO DIAGO	
Tratamientos farmacológicos del tabaquismo	41
CARLOS A. JIMÉNEZ RUIZ	
Relación bidireccional entre salud mental y EPOC	49
ANA VIEJO CASAS	
JAVIER VÁZQUEZ BOURGON	
INSTRUCCIONES para los AUTORES	57

Probióticos en la EPOC

LUIS MÁIZ CARRO

Servicio de Neumología. Unidad de Infección Bronquial Crónica
Hospital Ramón y Cajal. Madrid, España

luis.maiz@salud.madrid.org

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una inflamación crónica y un remodelado de las vías aéreas. La interacción, bidireccional, entre el microbioma intestinal y el pulmón es lo que se conoce como el eje intestino-pulmón^[1]. La microbiota intestinal regula no solo la digestión y el metabolismo intestinal, sino que también modula la inmunidad innata, mantiene la función de la barrera intestinal y la homeostasis de la misma. Varios estudios han demostrado que en los pacientes con EPOC existe una alteración (disbiosis) de la microbiota intestinal^[2]. Esta disbiosis incrementa las bacterias potencialmente patógenas y los radicales libres de oxígeno en el epitelio intestinal y aumenta la permeabilidad de la mucosa. Todo ello favorece la migración de bacterias y endotoxinas intestinales al pulmón y a los ganglios linfáticos del intestino, aumentando los mediadores proinflamatorios y disminuyendo algunos metabolitos beneficiosos para el organismo, como los ácidos grasos de cadena corta, lo que contribuye a agravar la enfermedad^[3,4]. Los ácidos grasos de cadena corta, producidos por fibras fermentadas del microbioma intestinal, pueden tener efectos antiinflamatorios a través del eje intestino-pulmón, reducir la quimiotaxis de las células inmunes y liberar citoquinas antiinflamatorias que inducen la apoptosis. La corrección de la disbiosis intestinal, bien por probióticos^[5,6], prebióticos, simbióticos, una dieta rica en fibras o mediante la transferencia de microbiota fecal puede tener efectos beneficiosos en la patogénesis de la EPOC^[7].

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en las cantidades adecuadas resultan beneficiosos para la salud del huésped. Se han demostrado eficaces principalmente en la prevención y tratamiento de las enfermedades infecciosas (prevención de la diarrea por

antibióticos, tratamiento de la diarrea aguda en niños y tratamiento de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos). Se ha investigado su papel en muchas enfermedades respiratorias, como el asma, la EPOC, el cáncer broncogénico, las bronquiectasias, la fibrosis quística y las infecciones respiratorias. Los probióticos reciben su nombre por su género, especie y cepa. Los más estudiados son *Lactobacillus bifidobacterium* y *Saccharomyces boulardii*. Modifican la microbiota intestinal y pueden activar el sistema inmune, reduciendo los niveles séricos de las citocinas proinflamatorias y aumentando los de las antiinflamatorias. También dificultan la translocación bacteriana y fortalecen la integridad de la mucosa intestinal, lo que puede ayudar a romper el círculo vicioso de la inflamación intestino-pulmón. Otra vía por la que pueden atenuar la progresión de la EPOC es disminuyendo el estrés oxidativo ocasionado por los radicales libres de oxígeno que se producen en el pulmón como respuesta al humo del tabaco. Estos radicales libres llegan al tracto gastrointestinal a través del torrente sanguíneo, exacerbando el daño en el intestino y también en el pulmón a través del eje intestino-pulmón.

Es difícil obtener resultados concluyentes del efecto de los probióticos debido a la gran heterogeneidad de los estudios, con distintas especies y cepas de microorganismos, diferentes concentraciones, distinta duración de los tratamientos, etc. Además, los efectos de los probióticos están modulados, entre otros factores, por la madurez de la barrera intestinal del huésped, por lo que un mismo probiótico puede tener distintos efectos en diferentes personas.

En un metaanálisis reciente sobre el papel de los probióticos en la EPOC se incluyeron 3 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, realizados en personas y 5 estudios aleatorizados controlados en animales^[5]. Aunque la gran heterogeneidad entre los estudios impidió que se obtuvieran conclusiones robustas, los probióticos mostraron un efecto positivo en la EPOC en tres aspectos: mejoría de la función pulmonar, disminución de la inflamación y reducción del remodelado de las vías aéreas.

Respecto a la función pulmonar solo se pudieron analizar dos estudios, en 160 pacientes con EPOC en fase estable. La suplementación con probióticos aumentó significativamente el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) (%). Respecto a los niveles séricos de proteína C reactiva, en los mismos dos estudios que analizaron la función pulmonar, no se objetivaron cambios significativos. En 4 estudios, realizados en 64 animales con EPOC, se estudiaron los niveles del factor de necrosis tumoral- α y se observó una disminución de los mismos. Los 3 estudios que examinaron los efectos de los probióticos en las interleucinas IL-1 β e IL-6, en 40 animales con EPOC, demostraron una disminución de ambas. En 2 estudios, también llevados a cabo en animales con EPOC (26 animales), midieron el efecto de los probióticos sobre la IL-10 y objetivaron un incremento de los niveles de la misma. En 2 ensayos se analizó el efecto de los probióticos en el remodelado de las vías aéreas, midiendo el depósito de las fibras de colágeno en los bronquiolos en 38 animales con EPOC. Los autores del metaanálisis llegaron a la conclusión de que la ingesta de probióticos reducía significativamente el depósito pulmonar de las fibras de colágeno. En 3 estudios hacen mención a los efectos adversos de los probióticos. Estos fueron muy escasos y de intensidad leve (principalmente flatulencia).

En un estudio retrospectivo, no incluido en este metaanálisis, en 118 pacientes con EPOC, Chen *et al.*^[8], analizaron el efecto de los probióticos combinados con budesonida y bromuro de ipratropio inhalados. Cincuenta y nueve pacientes recibieron probióticos (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) combinados con budesonida y bromuro de ipratropio y 59 solo budesonida y bromuro de ipratropio. En el grupo tratado con probióticos, después del tratamiento, los “niveles” de la microbiota intestinal fueron mayores que en los del grupo control, disminuyeron significativamente las concentraciones séricas de las citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral- α e IL-6), de la procalcitonina y mejoraron los parámetros de función pulmonar. En cuanto a los marcadores del remodelado de las vías aéreas (metaloproteinasa de matriz-9, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento nervioso), en el grupo tratado con probióticos los niveles séricos de estos parámetros fueron significativamente menores que los del grupo control. Estos datos vuelven a sugerir un posible efecto beneficioso de los probióticos en el tratamiento de estos pacientes, al corregir la disbiosis intestinal, atenuar la respuesta inflamatoria e inhibir el remodelado de las vías respiratorias, lo que se traduciría en una mejoría de la función pulmonar.

Además de los estudios incluidos en el metaanálisis, en un estudio reciente se mostró que *Lactobacillus rhamnosus* era eficaz para el control de la inflamación y del remodelado de las vías aéreas en ratones con EPOC-asma. En otro estudio, llevado a cabo en pacientes con asma alérgica, los autores encuentran que la toma de simbióticos, incluyendo *Bifidobacterium*, en pacientes con asma mejoró significativamente el flujo pico espiratorio, tanto por la mañana como por la noche, sugiriendo que los probióticos pueden tener un efecto positivo en la función pulmonar. En un metaanálisis, no realizado en pacientes con EPOC, sino en pacientes con COVID-19, los autores encuentran que los probióticos reducen la inflamación pulmonar al reducir los niveles séricos de la proteína C reactiva, y mejoran los síntomas generales y la respuesta inflamatoria de los pacientes^[9].

Tampoco hay que olvidar que los probióticos, al disminuir la frecuencia de infecciones agudas del tracto respiratorio superior^[10] pueden reducir el número y gravedad de las agudizaciones de causa infecciosa en los pacientes con EPOC. Así, una revisión Cochrane reciente aportó resultados muy concluyentes. En el metaanálisis de los datos de 23 ensayos encontraron que los probióticos podrían reducir en un 24% el número de personas diagnosticadas de al menos una infección viral respiratoria aguda, en un 41% el número de personas diagnosticadas de al menos tres infecciones virales respiratorias agudas y en un 42% el número de personas que utilizan antibióticos (la mayoría de las veces inadecuadamente) frente a estas infecciones. Además, podrían disminuir en un 18% la tasa de incidencia de estas infecciones, así como la duración de las mismas.

En conclusión, aunque se necesitan más estudios que confirmen esta hipótesis, los probióticos, al actuar en el eje intestino-pulmón, pueden resultar beneficiosos en el tratamiento de los pacientes con EPOC, atenuando la respuesta inflamatoria, disminuyendo el remodelado de las vías aéreas y mejorando la función pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Wang L, Cai Y, Garssen J, Henricks PAJ, Folkerts G, Braber S. The Bidirectional Gut-Lung Axis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(9):1145-60.
- [2] Lai HC, Lin TL, Chen TW, Kuo YL, Chang CJ, Wu TR, et al. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: role of anti-inflammatory *Parabacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide. *Gut*. 2022;71(2):309-21.
- [3] Song W, Yue Y, Zhang Q. Imbalance of gut microbiota is involved in the development of chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Biomed Pharmacother*. 2023;165:115150.
- [4] Madapoosi SS, Cruickshank-Quinn C, Opron K, Erb-Downward JR, Begley LA, Li G, et al; SPIROMICS Research Group. Lung Microbiota and Metabolites Collectively Associate with Clinical Outcomes in Milder Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(4):427-39. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(6):852.
- [5] Su Z, Ma C, Ru X, Zhang S, Wu C, Huang Y, et al. Effects of probiotic treatment on patients and animals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1411222.
- [6] Liu Y, Li L, Feng J, Wan B, Tu Q, Cai W, et al. Modulation of chronic obstructive pulmonary disease progression by antioxidant metabolites from *Pediococcus pentosaceus*: enhancing gut probiotics abundance and the tryptophan-melatonin pathway. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2320283.
- [7] Patibandla S, Bhatt N, Lief S, Beauti SM, Ansari AZ. Gut Microbiota Modulation in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Literature Review. *Cureus*. 2024;16(8):e66875.
- [8] Chen C, Wu L, Wang L, Tang X. Probiotics combined with Budesonide and Ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(10):e37309.
- [9] Tian Y, Ran H, Wen X, Fu G, Zhou X, Liu R, et al. Probiotics improve symptoms of patients with COVID-19 through gut-lung axis: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2023;10:1179432.
- [10] Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD006895.

Asma ocupacional

SANTIAGO QUIRCE

RESUMEN

Las exposiciones laborales contribuyen de forma importante a la morbilidad del asma, estimándose que del 10 al 25 % del asma en adultos es atribuible al ambiente laboral.

El asma ocupacional (AO) o profesional se define como una enfermedad caracterizada por la existencia de limitación variable al flujo aéreo, hiperreactividad bronquial e inflamación bronquial, debidas a causas y condiciones atribuibles a un determinado medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del trabajo. Se distinguen dos grandes tipos de AO en función del mecanismo implicado: 1) AO inmunológica o alérgica, causada por sustancias de peso molecular alto (proteínas) o de peso molecular bajo (químicos), ya sea a través de la interacción con anticuerpos IgE específicos o por otros mecanismos inmunitarios, 2) AO no inmunológica, que resulta de la exposición a concentraciones altas de agentes irritantes.

En la evaluación del AO deben llevarse a cabo una serie de investigaciones clínicas, funcionales, inmunológicas y ambientales apropiadas, con el fin de demostrar la relación del asma con el trabajo y para identificar el agente causal.

El tratamiento adecuado consiste en el cese precoz de la exposición al agente incriminado, reubicándose al trabajador afectado en un puesto u oficio diferente.

Palabras Clave: asma ocupacional, diagnóstico, tratamiento.

Santiago Quirce

Servicio de Alergología
Hospital Universitario La Paz
IdiPAZ, Madrid.

squirce@gmail.com

Introducción

El asma ocupacional (AO) o asma profesional constituye la enfermedad respiratoria de causa profesional más frecuente en la mayoría de los países industrializados^[1,2]. Tiene gran importancia debido a sus implicaciones clínicas, socioeconómicas y medicolegales, por tanto, el diagnóstico precoz es fundamental. Los datos disponibles indican que alrededor del 10 al 15% de todos los casos de asma en adultos tienen un origen laboral^[3]. Un estudio realizado en Estados Unidos indica que en uno de cada 10 pacientes con asma tratados en Atención Primaria existe una posible asociación entre la exposición laboral y el asma^[4]. En un análisis longitudinal del estudio *European Community Health Survey* (ECRHS), el riesgo poblacional atribuible a las exposiciones laborales para desarrollo de asma en la edad adulta osciló entre el 10% y el 25%, equivalente a una incidencia de asma de reciente comienzo de 250 a 300 casos por millón de personas al año^[5].

Definición y clasificación

El asma relacionada con el medio laboral se divide en dos grandes grupos: 1) asma ocupacional propiamente dicha, causada por agentes específicos que se encuentran en el trabajo, y 2) asma preexistente o concomitante exacerbada por la exposición laboral^[6,7] (figura 1).

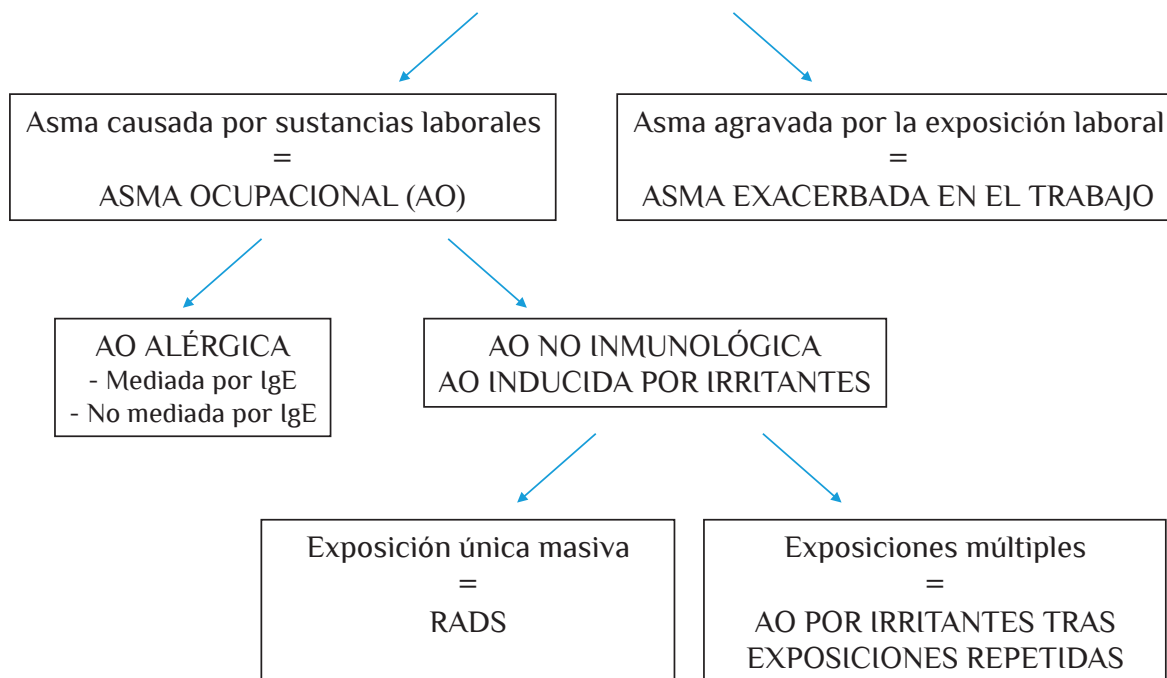
Asma ocupacional

El AO se define como una enfermedad caracterizada por la existencia de una limitación variable al flujo aéreo y/o hiperreactividad bronquial (HRB) e inflamación bronquial, debidas a causas y condiciones atribuibles a un determinado medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del trabajo^[7]. Se distinguen dos grandes tipos de AO en función del mecanismo presuntamente implicado:

Figura 1.

Tipos de asma relacionada con el trabajo, que incluyen el asma exacerbada en el trabajo y el asma ocupacional. Esta puede tener un mecanismo inmunológico (mediado por anticuerpos IgE o no) o ser inducida por irritantes a concentraciones tóxicas.

ASMA RELACIONADA CON EL TRABAJO



Inmunológica o alérgica

Tiene un período de latencia, y engloba a todos los casos en los que existe un mecanismo inmunológico documentado o probable, que puede estar mediado por anticuerpos IgE o no. Incluye a la mayor parte de los agentes de masa molecular elevada (> 1.000 Da) y a algunos de baja masa molecular (< 1.000 Da).

No inmunológica

Generalmente no existe un período de latencia, está representada por el *síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias* (RADS, del inglés, *reactive airways dysfunction syndrome*) o, de forma más amplia, por el asma inducida por agentes irritantes.

Asma exacerbada en el trabajo

Se define como el asma preexistente o concomitante que empeora en el lugar de trabajo por la exposición a agentes irritantes, aeroalérgenos, o por estímulos físicos^[8]. Con cierta frecuencia se puede producir un empeoramiento pasajero del asma preexistente por una exposición laboral a irritantes. Una de las características del asma en general es la HRB frente a diversos estímulos de carácter irritante –humos, polvos, gases– y agentes físicos –aire frío y seco, ejercicio–. Cuando estos estímulos se producen en el lugar de trabajo, el paciente asmático sufrirá un empeoramiento de sus síntomas de asma, aunque generalmente con carácter transitorio y reversible.

El empeoramiento del asma preexistente en el trabajo debido a estímulos inespecíficos es posiblemente el principal diagnóstico diferencial del AO y la principal causa de errores diagnósticos. También debe tenerse en cuenta que una historia de asma previa no excluye la posibilidad de que un paciente pueda desarrollar AO tras un período de exposición ocupacional.

Etiopatogenia

La aparición de esta enfermedad depende de la procedencia, de la concentración y del tipo de exposición ambiental, de las condiciones de trabajo y de los factores de higiene industrial, así como de la respuesta individual a la exposición. Puede ocurrir que a concentraciones elevadas un determinado agente cause una respuesta de broncoconstricción debido a su

acción irritante, y que en condiciones de exposición subirritante pueda producir una respuesta de tipo inmunológico. Se ha señalado entre los mecanismos potenciales que pueden causar broncoespasmo: la inflamación aguda, la acción farmacológica, la broncoconstricción refleja y la sensibilización inmunológica, pero, con fines prácticos, estos mecanismos pueden dividirse en inmunológicos y no inmunológicos^[9].

Existen más de 575.000 productos empleados en la industria que son potencialmente nocivos para el tracto respiratorio. Alrededor de 400 de estas sustancias proteicas naturales o agentes químicos de masa molecular baja han sido descritos como agentes etiológicos de AO^[10,11]. Aunque la respuesta inmunitaria frente a ellos puede estar mediada tanto por anticuerpos como por células, la respuesta humoral parece tener mayor importancia en la patogenia del AO. El principal isotipo de anticuerpos implicado en el AO es la IgE, especialmente en el AO causada por agentes de masa molecular elevada^[9]. Sin embargo, no debe olvidarse el papel regulador global de los linfocitos T, así como la posible participación directa de estas células en el AO causada por ciertos agentes (isocianatos, cedro rojo, metales). El AO puede dividirse en tres grandes categorías según el mecanismo etiopatogénico presuntamente implicado^[12].

Mecanismo mediado por IgE

La mayoría de las sustancias de masa molecular elevada que causan AO son proteínas o glucoproteínas de procedencia animal o vegetal que actúan a través de un mecanismo mediado por anticuerpos IgE específicos. Estas proteínas se comportan como antígenos completos que estimulan la síntesis de IgE. No obstante, algunas sustancias químicas de baja masa molecular (ej. anhídridos ácidos, sales de platino) pueden actuar como haptenos y combinarse con proteínas transportadoras, formando un complejo hapteno-proteína que también estimulará la síntesis de IgE. Cuando estas sustancias son inhaladas, se unen a la IgE específica que se encuentra en la superficie de los mastocitos y basófilos, desencadenando una secuencia de acontecimientos celulares que conducirán a la liberación de mediadores preformados o sintetizados *de novo* y al reclutamiento y activación de células inflamatorias que, en última instancia, provocarán una reacción inflamatoria, característica del asma, en las vías respiratorias^[9,12].

Mecanismo no mediado por IgE

La mayoría de las sustancias químicas de baja masa molecular causantes de AO actúan a través de un me-

Tabla I.
Principales sustancias causantes de AO inmunológica y profesiones afectadas

Agente	Profesión o Actividad industrial
<i>Sustancias de masa molecular elevada</i>	
Epitelios y orina de animales	Veterinarios, trabajadores con animales
Proteínas de marisco, huevo, leche	Manipuladores de alimentos
Ácaros de depósito	Granjeros, ganaderos
Deyecciones, plumas y ácaros de aves	Granjas avícolas
Cigarras, insectos	Investigadores
Mosquitos, larvas, quironómidos	Manipuladores de alimentos para peces
Larvas y polillas de gusanos de seda	Trabajadores de la seda
Harina de cereales	Panaderos, manipuladores de grano
Harina o polvo de soja	Granjeros, panaderos, industria alimentos
Polvo de grano (cereal, hongos, insectos)	Estibadores portuarios, granjeros
Polvo de café, té	Procesadores de alimentos, recolectores
Enzimas	
(α -amilasa, celulasa, papaína, pepsina, bromelina)	Industria alimentaria y farmacéutica
Enzimas de <i>Bacillus subtilis</i>	Industria de detergentes
Polvo de ispaghula (psyllium)	Manufactura de laxantes, enfermeras
Serrín de madera (samba, ramín)	Trabajadores de aserraderos, carpinteros
Látex	Personal sanitario, manufactura de la goma
Gomas vegetales (guar, arábica)	Industria alimentaria, farmacéutica, artes gráficas
<i>Sustancias de masa molecular baja</i>	
Isocianatos	Pintura a pistola, manufactura del plástico, poliuretano, aislantes
Anhídridos ácidos	Industria del plástico, resinas epoxi
Sales de platino, vanadio	Trabajadores de refinería
Sales de níquel	Trabajadores de chapado, niquelado
Sales de cobalto	Pulidores de diamantes
Sales de cromo	Soldadores, curtidores
Persulfatos	Peluquería, cosmética
Fármacos	
(antibióticos, piperazina, cimetidina, metildopa)	Industria farmacéutica
Desinfectantes (glutaraldehído, cloramina T)	Personal sanitario
Parafenilendiamina	Industria cosmética, tintes
Tintes reactivos	Industria textil
Formaldehído, etilendiamina	Trabajadores de la goma, plásticos, resinas
Acrilatos	Dentistas, manipuladores de pegamentos
Estireno	Industria del automóvil y muebles

canismo no mediado por IgE, pero probablemente inmunológico. Es posible que en estos casos intervenga la hipersensibilidad del tipo celular o tardía. Los linfocitos CD4⁺, además de intervenir como células colaboradoras en la producción de anticuerpos IgE por los linfocitos B, posiblemente también actúan como células proinflamatorias que segregan interleucina IL-5. La IL-5 tiene una gran actividad en la estimulación y activación de los eosinófilos, y es la principal citocina que actúa en el reclutamiento y activación de los eosinófilos durante las respuestas asmáticas tardías. Se ha observado un aumento de los linfocitos T activados, eosinófilos activados y mastocitos en las biopsias bronquiales de pacientes con AO inducida por sustancias de masa molecular baja^[9,12].

En la tabla I se muestran algunos de los más importantes agentes causantes de AO. Un listado más exhaustivo de las principales sustancias causantes de AO puede obtenerse en varias publicaciones^[10,11].

Mecanismo irritativo o tóxico

Las sustancias capaces de causar asma debido a su acción irritante son vapores, gases, aerosoles de líquidos o partículas que tienen un efecto tóxico directo en las vías respiratorias. La penetración y toxicidad de estas sustancias dependerán de su solubilidad y del tamaño de las partículas^[9]. Una exposición masiva a concentraciones altas de irritantes podría producir un daño masivo del epitelio bronquial, con la consiguiente descamación del mismo. La pérdida del epitelio dejaría al descubierto las terminaciones nerviosas aferentes, produciéndose, a través de reflejos axónicos, la activación de las vías no adrenérgicas, no colinérgicas, que daría lugar a la liberación de alarminas y taquicininas (sustancia P, neurocinina A), causando inflamación bronquial de tipo neurogénico y liberación de mediadores proinflamatorios por mecanismos no inmunológicos^[12].

Los agentes etiológicos implicados en el asma inducida por irritantes son muy variados, pero los más frecuentemente citados son el dióxido de azufre, el cloro, el amoníaco, diversos ácidos y humos^[10,11].

Manifestaciones clínicas

El AO de mecanismo inmunológico se caracteriza porque existe un periodo de latencia entre el comienzo de la exposición y la aparición de los síntomas, durante el cual el paciente está asintomático. Además, solo una

parte de los trabajadores expuestos presentan asma y la reexposición a concentraciones bajas del agente causal es capaz de desencadenar sus síntomas. Una historia de mejoría de los síntomas de asma durante los fines de semana y especialmente durante las vacaciones o bajas laborales sugiere, aunque no confirma, el diagnóstico de AO^[9,12]. A menudo, los pacientes también presentan síntomas de rinitis, que generalmente precede al asma, así como prurito ocular y lagrimeo.

Asma por irritantes y síndrome de disfunción reactiva de la vía respiratoria (RADS)

El síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias o RADS fue inicialmente descrito en 1985 por Brooks y colaboradores^[13] en 10 pacientes que desarrollaron síntomas de asma tras una única exposición a altas concentraciones de diferentes gases, humos o vapores con propiedades irritantes. En todos los casos la exposición a concentraciones tóxicas de estos agentes se produjo de forma accidental o en condiciones de escasa ventilación, generalmente en el medio laboral o como consecuencia de accidentes. La duración de la exposición osciló desde pocos minutos hasta 12 horas, y en 5 de los casos la duración fue igual o inferior a 15 minutos. El intervalo desde la exposición al agente irritante hasta el comienzo de los primeros síntomas de broncoespasmo varió de escasos minutos a un máximo de 12 horas. Una de las características más importantes fue la persistencia de los síntomas de tipo asmático una vez finalizada la exposición y el tratamiento del episodio agudo. La duración de los síntomas se prolongó durante más de un año en 7 casos, con una duración media de 3 años. En todos los individuos se detectó HRB a la metacolina. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad respiratoria antes de la exposición accidental a estas sustancias. Dos de los individuos eran atópicos y seis eran fumadores. Las pruebas de función pulmonar fueron normales en tres de los individuos y mostraron obstrucción al flujo aéreo en siete. Tras la descripción del RADS en 1985, han ido apareciendo nuevos casos y agentes etiológicos. Tarlo y Broder^[14] señalaron que la exposición a concentraciones tóxicas de sustancias irritantes podía ocurrir de forma repetida, y no en una sola ocasión, antes de que aparecieran los síntomas asmáticos. La prevalencia estimada del asma inducida por irritantes en este estudio fue del 6% de los pacientes estudiados (17% de los pacientes con AO), y en otro 10% de los casos existía un diagnóstico de sospecha.

Brooks y colaboradores^[15] han identificado dos tipos de presentación clínica del asma por irritantes: por un lado, el asma de comienzo súbito, análoga al RADS, y un segundo tipo, de comienzo no tan súbito. En este último tipo, la exposición a la sustancia irritante implicada no era masiva, tenía una duración mayor de 24 horas, y el comienzo de los síntomas de asma se producía de forma más lenta y progresiva. El mecanismo implicado en este tipo de asma causada por exposición reiterada a concentraciones moderadas-altas de irritantes podría ser distinto y se ha señalado que la atopía o el antecedente de asma podrían contribuir de un modo significativo a la aparición de asma por irritantes de comienzo no tan súbito^[15].

Historia natural

El AO es un modelo muy interesante para el estudio de la historia natural del asma por varias razones: ocurre fundamentalmente en adultos, a menudo es causada por un único e identificable agente, se puede medir la exposición ambiental, y, además, es posible controlar la exposición al abandonar el trabajo y efectuar un seguimiento clínico-funcional e inmunológico. Existen varios factores que pueden afectar la respuesta individual a la exposición a sustancias laborales, favoreciendo el desarrollo de AO^[16].

Exposición

Las propiedades físicoquímicas de las sustancias inhaladas, la concentración y la duración de la exposición, así como las condiciones en que se produce esta exposición son factores relevantes en la inducción de sensibilización respiratoria. La intensidad de la exposición necesaria para provocar la sensibilización inicial es mayor que la que se requiere para desencadenar crisis asmáticas en un individuo ya sensibilizado.

Varios estudios han demostrado la existencia de una clara relación entre el grado de exposición a una sustancia potencialmente sensibilizante y la aparición de síntomas de asma o de HRB^[16]. La duración de la exposición, sin embargo, no parece ser un factor tan crítico, ya que el 40 % de los pacientes con AO tienen síntomas en los 2 primeros años de exposición, y en el 20 % restante los síntomas de AO aparecen a los 10 años de exposición. En el caso del asma por agentes irritantes también se ha encontrado que el riesgo de sufrirla depende del grado e intensidad de la exposición a agentes irritantes tóxicos.

Atopia

La atopía parece ser un factor predisponente para la sensibilización a sustancias de masa molecular elevada^[16], como ocurre por ejemplo para los alérgenos derivados de animales de laboratorio. Por el contrario, la atopía no es un factor predisponente para el desarrollo de asma causada por sustancias de masa molecular baja, como por ejemplo los isocianatos o el ácido plicático del cedro rojo.

Hábito tabáquico

Los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar sensibilización y asma frente a sustancias que causan sensibilización mediada por anticuerpos IgE. Parece ser que el efecto irritante del humo del tabaco sobre la mucosa bronquial favorece la penetración de los alérgenos, facilitando el acceso de los mismos a las células inmunocompetentes de la submucosa. Así, se ha encontrado que existe una asociación entre el hábito tabáquico y el desarrollo de AO causada por diversos agentes, tanto de masa molecular baja como elevada, que actúan por un mecanismo dependiente de la IgE^[16].

Predisposición genética

Probablemente, la sensibilización frente a los alérgenos presentes en el medio laboral está condicionada, al menos en parte, por ciertos factores genéticos, determinados y restringidos por el genotipo HLA. Se han descrito asociaciones entre determinados genotipos HLA y la sensibilización a ciertos alérgenos laborales. La importancia de los factores genéticos y de ciertos polimorfismos en el AO ha sido revisada^[17].

Diagnóstico del asma ocupacional

El diagnóstico de AO requiere, en primer lugar, demostrar la existencia de asma bronquial y, en segundo lugar, confirmar la relación del asma con el medio laboral. Esto implica la objetivación de los siguientes requisitos: 1) una historia clínica compatible, 2) obstrucción reversible al flujo aéreo, 3) si no se detectara obstrucción bronquial, es necesario demostrar la presencia de HRB, 4) establecer la relación del asma con el ambiente laboral mediante métodos objetivos, y 5) idealmente, identificar al agente etiológico^[6,18,19].

En el caso del asma por irritantes, el diagnóstico se basa casi exclusivamente en criterios clínicos y en una historia muy detallada sobre el tipo e intensidad de

Figura 2.

Algoritmo para el diagnóstico del asma ocupacional (tomado de GEMA 5.4, página 189)

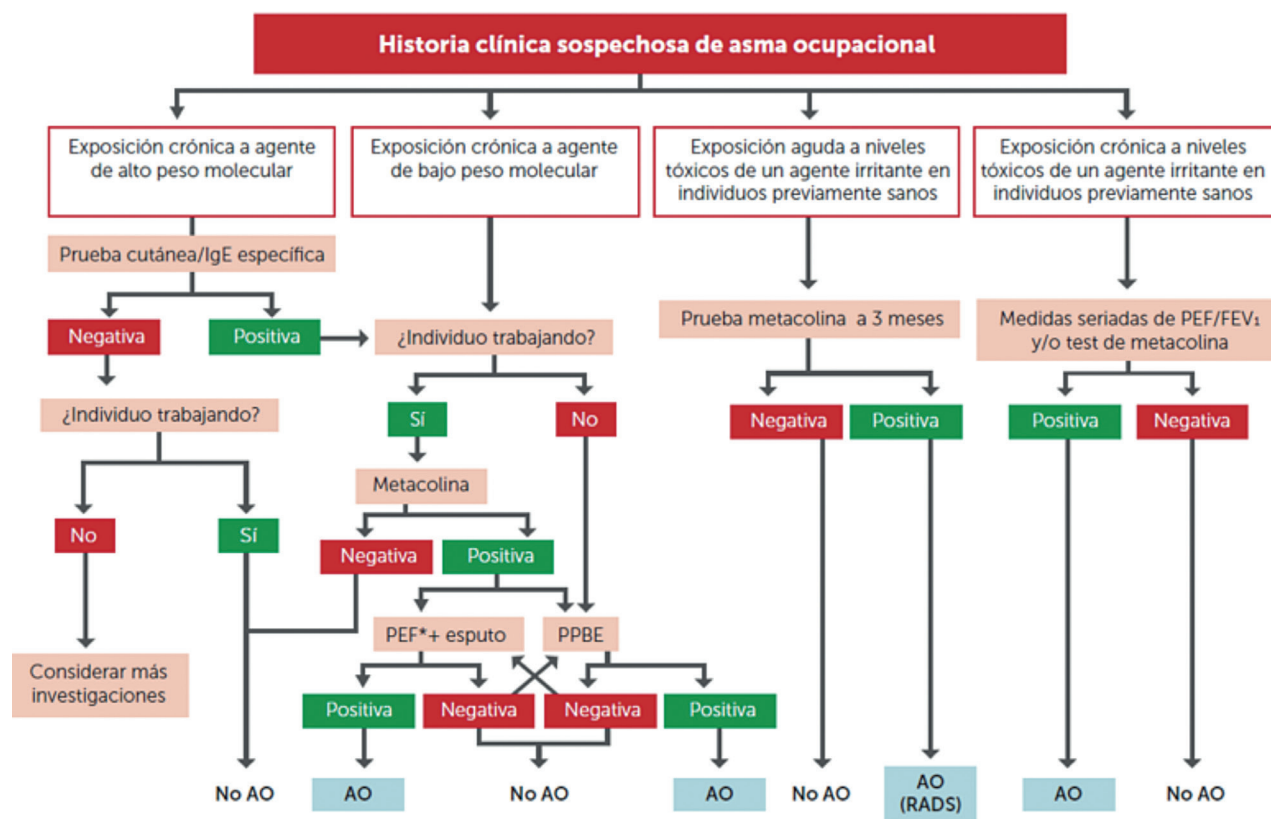


Tabla II.

Aspectos relevantes en la evaluación de la exposición ocupacional

- Interrogar sobre la exposición a agentes conocidos causantes de AO
- Exposiciones laborales previas
- Analizar la intensidad, la frecuencia y las concentraciones máximas de exposición
- Establecer la relación temporal entre la exposición y el comienzo de los síntomas
- Averiguar si hay otros trabajadores afectados
- Valorar la exposición en el domicilio, aficiones, etc.
- Posibles fuentes de contaminación bacteriana en sistemas de acondicionamiento del aire
- Determinar la existencia y eficacia de las medidas de control ambiental

las exposiciones ambientales que se produzcan en el lugar de trabajo, así como en la objetivación de la obstrucción bronquial y de la HRB.

La figura 2 muestra un algoritmo para el diagnóstico del AO adaptado de GEMA 5.4 y basado en varias publicaciones al respecto^[6,9,18,19].

Historia clínica

La historia clínica es esencial para el diagnóstico del AO y debe ser lo más detallada y exhaustiva posible. Los síntomas típicos incluyen crisis recortadas de disnea, sibilantes y tos que, característicamente, aparecen o empeoran en el trabajo y mejoran fuera del mismo. No obstante, los síntomas pueden ser atípicos tanto en su naturaleza como en su relación temporal con la exposición laboral. Como en otras formas de asma el síntoma principal puede ser una tos persistente, lo que dificulta el diagnóstico, especialmente en pacientes fumadores. Por otro lado, los síntomas pueden desencadenarse una vez concluida la jornada laboral, debido a la aparición de respuestas asmáticas tardías, que son relativamente frecuentes con los agentes ocupacionales, especialmente los de masa molecular baja.

Un estudio prospectivo para determinar el valor de la historia clínica en el diagnóstico del AO encontró que el valor predictivo positivo de la historia clínica era solo del 63%, mientras que el valor predictivo negativo era del 83%^[20], lo que quiere decir que la historia clínica es más útil para descartar el diagnóstico de AO que para confirmarlo. Las preguntas del cuestionario que mejor se asocian con el diagnóstico de AO son la relativa presencia de sibilantes, picor nasal y ocular, y disfonía (en este caso negativamente) en individuos expuestos a sustancias de masa molecular alta, pero no con las de masa molecular baja^[21].

Como parte importante de la evaluación de todo paciente con sospecha de AO también deben analizarse las características de la exposición ocupacional y ambiental a agentes potencialmente causantes de AO. La valoración debe incluir una anamnesis detallada de los diferentes puestos de trabajo y tareas, así como de los procesos de producción en los que haya estado involucrado el trabajador. Debe investigarse la frecuencia e intensidad de las exposiciones laborales a agentes potencialmente causantes de AO. En muchos casos pueden obtenerse los datos de las *fichas de seguridad de los productos* químicos o biológicos presentes en el medio laboral, informes de higiene industrial, así como de los datos de los registros médicos de los

trabajadores expuestos. También puede ser muy útil realizar una visita de inspección al lugar de trabajo, para analizar y comprender mejor los procesos de producción y las posibles exposiciones laborales. En la tabla II se señalan algunos aspectos relevantes en la evaluación de la exposición ambiental.

Determinación de la hiperreactividad bronquial

La determinación del grado de HRB frente a agentes broncoconstrictores (metacolina o histamina) tiene utilidad en varios aspectos del estudio del AO. La HRB puede aparecer tras desarrollarse la sensibilización a un agente específico y, por otro lado, disminuye e incluso puede desaparecer tras cesar la exposición laboral. La ausencia de HRB (medida inmediatamente después de la jornada laboral) cuando un individuo ha estado trabajando durante 2 o 3 semanas, prácticamente descarta el diagnóstico de AO^[6,9].

La determinación seriada de la HRB, en el trabajo y fuera de él, es un buen método para demostrar que el asma está relacionada con la exposición laboral. La HRB generalmente aumenta durante un periodo de exposición en el trabajo y disminuye cuando cesa la misma. Esta prueba se utiliza de forma paralela al seguimiento del PEF cuando se sospecha una posible falsificación de los resultados del PEF. Es necesario que el trabajador permanezca un mínimo de 10 a 14 días sin trabajar para poder observar un aumento en la PC_{20} . Las variaciones de más de dos o tres veces en los valores de PC_{20} se consideran significativas.

Monitorización del flujo espiratorio máximo (PEF)

El seguimiento del PEF durante periodos de trabajo y de baja laboral es un método frecuentemente utilizado en el diagnóstico del AO, que tiene buena sensibilidad y especificidad^[22]. Por tanto, esta prueba diagnóstica parece ser de gran utilidad siempre que se cumplan ciertos requisitos. Antes de comenzar el seguimiento del PEF debe estabilizarse el asma y utilizar la mínima cantidad de medicación necesaria para controlar los síntomas. El paciente debe ser instruido en la correcta utilización del medidor de PEF y acerca de cómo registrar en un diario los síntomas y el consumo de medicación, así como anotar la jornada laboral y el tipo de exposición. La duración del estudio no está claramente establecida, aunque se ha sugerido que se registre el PEF durante al menos dos semanas mientras

el sujeto está trabajando y también un mínimo de 10 a 14 días cuando se encuentra fuera del trabajo^[22]. Con respecto al número de veces que debe medirse el PEF diariamente, se ha descrito que cuatro mediciones al día tienen la misma sensibilidad y especificidad que la obtención del PEF cada dos horas. El análisis visual de los gráficos obtenidos parece ser el mejor método para valorar los resultados. Se puede utilizar un medidor de PEF portátil computarizado, que permite almacenar la hora de la medición y el valor del PEF en un microprocesador y posteriormente visualizar los resultados en un ordenador^[23].

Pruebas de alergia

Cuando existe una sensibilización mediada por la IgE es posible utilizar pruebas cutáneas y pruebas *in vitro* para su detección. Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata constituyen un método sencillo y asequible que pone de manifiesto la existencia de sensibilización frente a un determinado antígeno^[6,9]. No obstante, la presencia de sensibilización a un agente ocupacional no es una evidencia suficiente para el diagnóstico de AO, ya que los pacientes sensibilizados pueden estar asintomáticos. La respuesta inmunológica a un determinado agente únicamente significa que ha existido una exposición sensibilizante previa.

Las pruebas intraepidérmicas (*prick test*) constituyen el método de elección porque son relativamente seguras y específicas y, por lo general, son más sensibles que las técnicas serológicas de inmunoabsorción. Entre las últimas, la determinación de IgE específica por técnica ImmunoCAP® o mediante enzoinmunoanálisis (ELISA) son las más empleadas. La fiabilidad y la rentabilidad de las pruebas tanto cutáneas como serológicas dependen en buena medida de la potencia y estandarización de los extractos empleados. También existen técnicas *in vitro* basadas en el diagnóstico molecular o por componentes alergénicos para ciertos agentes ocupacionales^[24].

Los mecanismos responsables del AO causada por agentes de masa molecular baja son poco conocidos y la existencia de sensibilización frente a los mismos es difícil de demostrar.

La mayoría de los agentes de masa molecular baja causantes de AO son sustancias químicas reactivas que se combinan con proteínas orgánicas, lo que en ocasiones permite obtener conjugados hapteno-proteína transportadora que pueden ser utilizados en diversas pruebas inmunológicas^[9,12].

Espujo inducido y fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

La proporción de eosinófilos en el esputo está aumentada en muchos pacientes con AO inducida por sustancias de masa molecular elevada o baja, aunque en algún subgrupo de pacientes pueden predominar los neutrófilos.

El análisis de la celularidad del esputo puede complementar el resultado de otras técnicas diagnósticas como las mediciones del PEF, la HRB frente a la metacolina o la prueba de provocación específica para establecer el diagnóstico de AO^[25].

Añadir el análisis del esputo al seguimiento del PEF aumentaba la especificidad de la prueba entre un 18 % y un 26,8 %, dependiendo de si se elegía como punto de corte el incremento en el porcentaje de eosinófilos, durante el periodo de actividad laboral, superior al 1 % o al 2 %.

La sensibilidad de la prueba aumentaba menos, en un 8,2 %, o incluso disminuía en un 12 % dependiendo de dicho punto de corte (> 1 % o 2 %). Por lo general también se observa un incremento de la FeNO tras una provocación bronquial específica positiva, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico de AO^[25].

Provocación bronquial específica

La prueba de provocación bronquial específica (PPBE) consiste en la inhalación del agente sospechoso a dosis bajas y progresivamente crecientes, sin sobrepasar la concentración irritante. Esta prueba debe realizarse de forma controlada en un laboratorio especializado o bien puede efectuarse en el lugar de trabajo, exponiendo al paciente durante periodos de tiempo de duración creciente^[26]. Tras la PPBE se deben controlar, de forma seriada y a cortos intervalos, los valores del FEV₁. Cuando se producen reacciones asmáticas, con frecuencia también se pueden observar aumentos de los eosinófilos y de la Proteína Cationica Eosinofílica (ECP) en la sangre y en el esputo inducido, así como de la FeNO^[26].

El objetivo de la PPBE es confirmar la existencia de broncoconstricción y/o la aparición o el aumento de la HRB tras la exposición al agente incriminado. La PBE sirve, al igual que el seguimiento seriado del PEF, para demostrar de forma objetiva que existe una relación entre los síntomas asmáticos del paciente y la exposición a un agente presente en el medio laboral.

En el caso de los alérgenos hidrosolubles de masa molecular elevada, que actúan a través de un mecanis-

mo mediado por la IgE, la combinación de una historia compatible, de pruebas cutáneas positivas y la demostración de HRB se asocia con una probabilidad de padecer AO del 80% de los casos, por lo que a veces no es necesario recurrir a la PBE^[6,9]. Además, la respuesta bronquial a un alérgeno está relacionada con el grado de HRB y con el grado de sensibilización cutánea. A pesar de que la PPBE se considera la prueba de referencia en el diagnóstico del AO, frente a la que se validan otras técnicas, puede también dar lugar a resultados falsos positivos (asma inestable, concentración irritante) y falsos negativos (agente incorrecto, concentración inadecuada, largo período sin exposición). La sensibilidad de esta prueba puede mejorarse realizando una prueba de HRB con metacolina o histamina el día antes y el siguiente a la PPBE^[26].

Las pruebas de PPBE son especialmente útiles para llegar al diagnóstico etiológico del AO, donde se consideran el *patrón oro* o de referencia ya que, realizadas correctamente, permiten demostrar una relación de causa y efecto entre la exposición al alérgeno laboral y los síntomas asmáticos.

Según la naturaleza del agente o alérgeno ocupacional (polvo, vapor o gas) la forma de realización de la PPBE puede variar y ser una de las siguientes^[26]:

1. Inhalación de un extracto acuoso del alérgeno laboral sospechoso aerosolizado con un nebuli-

zador (método a volumen corriente o mediante dosímetro).

2. Exposición al alérgeno mediante concentraciones controladas en cabinas acondicionadas.
3. Provocación *natural* en el ambiente laboral.

Tratamiento del asma ocupacional

Durante el periodo de evaluación y realización de pruebas diagnósticas el paciente debe recibir el tratamiento farmacológico adecuado, en función de la gravedad y del nivel de control del asma. Se han publicado unas directrices sobre el diagnóstico, prevención y manejo del AO basadas en la evidencia científica^[6,18,19]. Los desencadenantes no ocupacionales, bien sean inespecíficos o alergénicos, pueden identificarse por la historia clínica y las pruebas cutáneas. Deben implementarse medidas de control ambiental y abandono del hábito tabáquico cuando proceda.

El paciente debe ser correctamente instruido sobre su asma, las posibles exacerbaciones y signos de alarma, las medidas de control ambiental y de desalergenización, así como en la correcta utilización de la medicación. Si el asma empeora de forma notoria y fehaciente en el trabajo, el paciente debe ser retirado del área o

Tabla II.
Tratamiento y manejo integral del asma ocupacional

1. Tratamiento del asma
 - Control de los desencadenantes no ocupacionales
 - Medicación antiasmática
 - Educación del paciente
 - Valorar inmunoterapia con alérgenos
2. Exposición laboral
 - Modificación de los procesos de producción
 - Reubicación del paciente o cambio de trabajo
 - Si no fuera posible, reducir la exposición al máximo
 - En el asma por irritantes: reducir la exposición y proporcionar protección respiratoria
3. Aconsejar al paciente sobre las posibilidades de compensación económica (incapacidad laboral) y rehabilitación vocacional
4. Considerar si otros trabajadores pueden verse afectados

tarea que le produce el empeoramiento y, una vez cesada la exposición, la situación clínica del asma deberá valorarse nuevamente, evaluando la eventual mejoría. Una vez que el diagnóstico de AO por una sustancia sensibilizante se ha confirmado, es imprescindible que cese por completo la exposición a dicha sustancia, por lo que el paciente debe abandonar el puesto de trabajo que le afecta. Una revisión sistemática reciente sobre el tratamiento del AO concluye que “los individuos con AO que son apartados por completo de la exposición al agente causal muestran una mejoría clínica más pronunciada en los síntomas de asma y en la función pulmonar, incluyendo FEV₁ e HRB, que los que continúan expuestos, lo que es especialmente aparente en el AO causada por sustancias de masa molecular baja”^[27].

Es importante diferenciar entre el AO de mecanismo inmunológico y el asma por irritantes, ya que el manejo en ambos casos difiere^[6,9,12]. Los individuos con AO por una sustancia sensibilizante deben evitar por completo la exposición a la misma, incluso a concentraciones mínimas. Esto implica que el trabajador debe ser reubicado en un área completamente distinta en la misma empresa o tiene que cambiar de empleo o de profesión. La utilización de equipos de protección respiratoria por lo general es ineficaz. Ocasionalmente, puede conseguirse una disminución efectiva de la exposición cambiando los sistemas de producción o aislándolos por completo.

Los trabajadores con asma por irritantes pueden continuar en el trabajo si son trasladados a zonas donde haya una menor exposición y escaso riesgo de escapes accidentales, o bien aplicando medidas de control ambiental e higiene industrial para disminuir la exposición.

En un paso siguiente, hay que realizar una valoración del grado de deterioro e incapacidad que el AO le está causando a cada trabajador afectado, lo cual debe efectuarse en cuanto el asma esté estabilizada (valoración temporal) y unos dos años más tarde, cuando el deterioro suele alcanzar una meseta^[28]. El diagnóstico de AO también suele llevar asociada una importante reducción en el nivel socioeconómico de las personas afectadas. Además, el AO brinda una excelente oportunidad para efectuar una correcta prevención, que debe incluir la implementación de medidas de control ambiental e higiene industrial dirigidas a disminuir la exposición ambiental en aquellas actividades industriales con mayor riesgo de sensibilización (prevención primaria), y para detectar el asma precozmente y disminuir su duración y gravedad (prevención secundaria). Además, deben tomarse todas las medidas

terapéuticas y de control ambiental necesarias para prevenir el deterioro y las complicaciones en los trabajadores que hayan desarrollado AO (prevención terciaria)^[18]. Los aspectos más importantes del manejo del AO se muestran en la tabla III.

Pronóstico

Podría esperarse que el cese de la exposición al agente responsable del AO se siguiera de una mejoría completa del asma. Este pronóstico favorable solo se observa, sin embargo, en algunos pacientes con AO, mientras que en un porcentaje elevado continúan sintomáticos y con HRB, aunque generalmente si se observa una importante mejoría al abandonar el trabajo o cesar la exposición. Por el contrario, la persistencia de la exposición en el trabajo en los pacientes con AO produce un deterioro progresivo de la función pulmonar y de la HRB. El cese de la exposición a la sustancia causante de AO se asocia con una mejoría de los síntomas asmáticos y una disminución de la HRB, que solo se produce en alrededor del 50% de los individuos afectados. Los estudios de seguimiento durante varios años en pacientes con AO que abandonaron el trabajo muestran que, en la mayoría de los casos, la HRB persistía^[16].

Chan-Yeung y colaboradores^[29] describieron que los pacientes con AO causada por cedro rojo pueden presentar síntomas continuos, obstrucción bronquial e HRB tras finalizar la exposición laboral.

Una revisión sistemática sobre el manejo del AO^[30] muestra las siguientes conclusiones:

1. Si persiste la exposición al agente causal es más probable que se produzca un empeoramiento del asma que si esta cesa por completo.
2. No hay evidencia suficiente para determinar si el tratamiento farmacológico puede modificar el curso del asma si continúa la exposición laboral.
3. La evitación de la exposición lleva a una remisión completa del asma en menos de un tercio de los trabajadores afectados.
4. La reducción de la exposición es menos beneficiosa que la evitación total del agente causal.
5. Los equipos personales de protección respiratoria no proporcionan una seguridad completa.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Cullinan P, Muñoz X, Suojalehto H, et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):445-455.
- [2] Jeebhay MF, Quirce S. Occupational asthma in the developing and industrialised world: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(2):122-33.
- [3] Blanc P. Occupational asthma in a national disability survey. *Chest*. 1987;92(4):613-7.
- [4] Blanc PD, Eisner MD, Israel L, Yelin EH. The association between occupation and asthma in general medicine practice. *Chest*. 1999;115(5):1259-64.
- [5] Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007;370(9584):336-41.
- [6] Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008;134(3 Suppl):1S-41S.
- [7] Tarlo SM, Vandenplas O, Bernstein DI, Malo JL. Definition and classification of asthma in the workplace. En: Tarlo SM, Vandenplas O, Bernstein DI, Malo JL, editores. *Asthma in the workplace*. Fifth Edition. Taylor & Francis Group, CRC Press; 2022. p. 3-8.
- [8] Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, et al; ATS Ad Hoc Committee on Work-Exacerbated Asthma. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):368-78.
- [9] Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):640-9.
- [10] Baur X, Bakehe P. Allergens causing occupational asthma: an evidence-based evaluation of the literature. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014;87(4):339-63.
- [11] Quirce S, Bernstein JA. Old and new causes of occupational asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(4):677-98.
- [12] Tarlo SM, Quirce S. Impact of identification of clinical phenotypes in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3277-3282.
- [13] Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. 1985;88(3):376-84.
- [14] Tarlo SM, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest*. 1989;96(2):297-300.
- [15] Brooks SM, Hammad Y, Richards I, et al. The spectrum of irritant-induced asthma. Sudden and not-so-sudden onset and the role of allergy. *Chest*. 1998;113(1):42-9.
- [16] Malo JL, Ghezzo H, D'Aquino C, et al. Natural history of occupational asthma: Relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(6 Pt 1):937-44.
- [17] Bernstein DI. Genetics of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(2):86-9.
- [18] Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med*. 2005;62(5):290-9.
- [19] Moscato G, Pala G, Barnig C, De Blay F, et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy*. 2012;67(4):491-501.
- [20] Malo JL, Ghezzo H, L'Archevêque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(3):528-32.
- [21] Vandenplas O, Ghezzo H, Munoz X, et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J*. 2005;26(6):1056-63.
- [22] Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, et al. Statement on self-monitoring of peak expiratory flow in the investigation of occupational asthma. *Allergy*. 1995;50(9):711-7.
- [23] Quirce S, Contreras G, DyBuncio A, Chan-Yeung M. Peak expiratory flow monitoring is not a reliable method for establishing the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1100-2.
- [24] Raulf M, Quirce S, Vandenplas O. Addressing Molecular Diagnosis of Occupational Allergies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(1):6.
- [25] Doyen V, Miguères N, van Kampen V, et al.; European network for the PHenotyping of OCCupational ASThma (EPHOCAS). Exhaled Nitric Oxide and Sputum Eosinophils Are Complementary Tools for Diagnosing Occupational Asthma. *Allergy*. 2024 Dec 27. doi: 10.1111/all.16447.
- [26] Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, et al; ERS Task Force on Specific inhalation challenges with occupational agents. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1573-87.
- [27] de Groene GJ, Pal TM, Beach J, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma: a Cochrane systematic review. *Occup Environ Med*. 2012;69(5):373-4.
- [28] American Thoracic Society ad hoc Committee on impairment/disability in subjects with asthma. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1056-61.
- [29] Chan-Yeung M. Fate of occupational asthma. A follow-up study of patients with occupational asthma due to Western red cedar (*Thuja plicata*). *Am Rev Respir Dis*. 1977;116(6):1023-9.
- [30] Vandenplas O, Dressel H, Nowak D, Jamart J; ERS Task Force on the Management of work-related asthma. What is the optimal management option for occupational asthma? *Eur Respir Rev*. 2012;21(124):97-104.

Manejo actual de la Neumonía Adquirida en la Comunidad

CATIA CILLONIZ

ANTONI TORRES

RESUMEN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Las poblaciones en riesgo de neumonía son, los niños menores de 5 años, los adultos mayores, las personas con múltiples comorbilidades y las personas inmunodeprimidas. La NAC puede ser causada por diversos microorganismos, siendo las bacterias, como *Streptococcus pneumoniae*, y los virus respiratorios, como el virus de la *influenza*, los más frecuentes. La historia clínica del paciente, los hallazgos físicos sugestivos, junto con evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares son clave en el diagnóstico de la neumonía. Los principales problemas en el manejo del paciente con NAC, incluyen elegir el lugar de tratamiento, la iniciación temprana del tratamiento apropiado, el soporte respiratorio adecuado, la desescalada del tratamiento empírico, el cambio a terapia oral y la duración corta del tratamiento. La neumonía es una enfermedad prevenible, las vacunas antineumocócicas, de la *influenza*, contra el virus respiratorio sincitial y contra el SARS-CoV-2 cubren los principales microorganismos causantes de neumonía.

Palabras Clave: neumonía; neumonía adquirida en la comunidad; bacterias; terapia antimicrobiana.

Catia Cilloniz^{1,2}
Antoni Torres^{1, 3,4}

¹ Fundación de Investigación Clínica
Barcelona-Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),
Barcelona, España.

² Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad Continental,
Huancayo, Perú.

³ Ciber de Enfermedades Respiratorias
(Ciberes) Barcelona, España.

⁴ Universitat de Barcelona,
Barcelona, España.

atorres@recerca.clinic.cat
cilloniz@recerca.clinic.cat

Epidemiología: por qué aún la neumonía sigue siendo un problema mundial

Este año se publicaron los datos del informe de la Carga Global de Enfermedades del año 2021^[1]. Según este informe, 2,1 millones de personas murieron a causa de la neumonía en ese año; los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 70 años fueron las poblaciones con mayor mortalidad, con más de entre 500.000 y 1 millón de muertes relacionadas con la neumonía, respectivamente (Figura 1)^[1].

El impacto de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sobre la mortalidad a corto y largo plazo, es considerable. En los Estados Unidos, aproximadamente 1,5 millones de pacientes adultos son hospitalizados debido a la NAC cada año^[2]. Se estima que alrededor del 20% de los pacientes hospitalizados por NAC requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En los Estados Unidos, aproximadamente 356.326 pacientes con NAC grave requerirán manejo en la UCI, siendo los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con insuficiencia

cardíaca, antecedentes de ictus, diabetes *mellitus*, aquellos con mayor riesgo de NAC grave^[3]. Los datos de diversos estudios americanos y europeos indican que la mortalidad intrahospitalaria varía entre el 6% y el 18%^[4], la mortalidad a los 30 días varía entre el 12% y el 25%^[4], y la mortalidad al año varía entre el 28% y el 36%^[4]. Sin embargo, es importante mencionar el impacto de la edad y las comorbilidades en la mortalidad. El estudio de Luna *et al.*^[5] encontró una mortalidad del 5% en pacientes hospitalizados menores de 65 años, 8% entre los de 65 a 79 años y 14% entre los ≥ 80 años de edad, y estas tasas se elevaron al 20%, 42% y 43%, respectivamente, en pacientes que tenían más de una comorbilidad (Figura 2). Otro estudio interesante describió la mortalidad a un año de los pacientes con NAC según la función del sistema inmunitario, encontrando una mortalidad al año del 8%, 29%, 49% y 67% en los casos sin anomalías inmunológicas, anormal, inmunocomprometido, y gravemente inmunocomprometido, respectivamente^[6].

A la enorme carga de esta patología se suma el impacto de la resistencia antimicrobiana (RAM); según el

Figura 1.
Número de muertes a causa de la neumonía a nivel mundial en el año 2021
de acuerdo al informe de Carga Mundial de Enfermedades

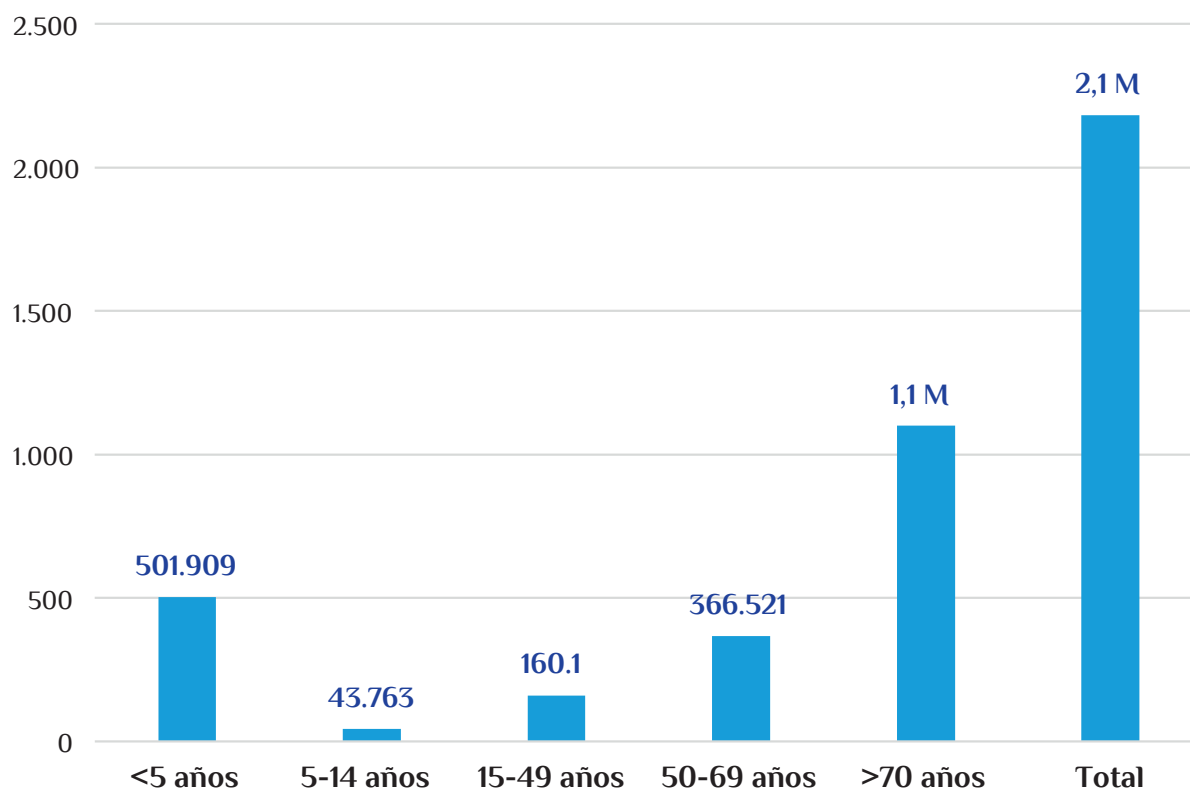
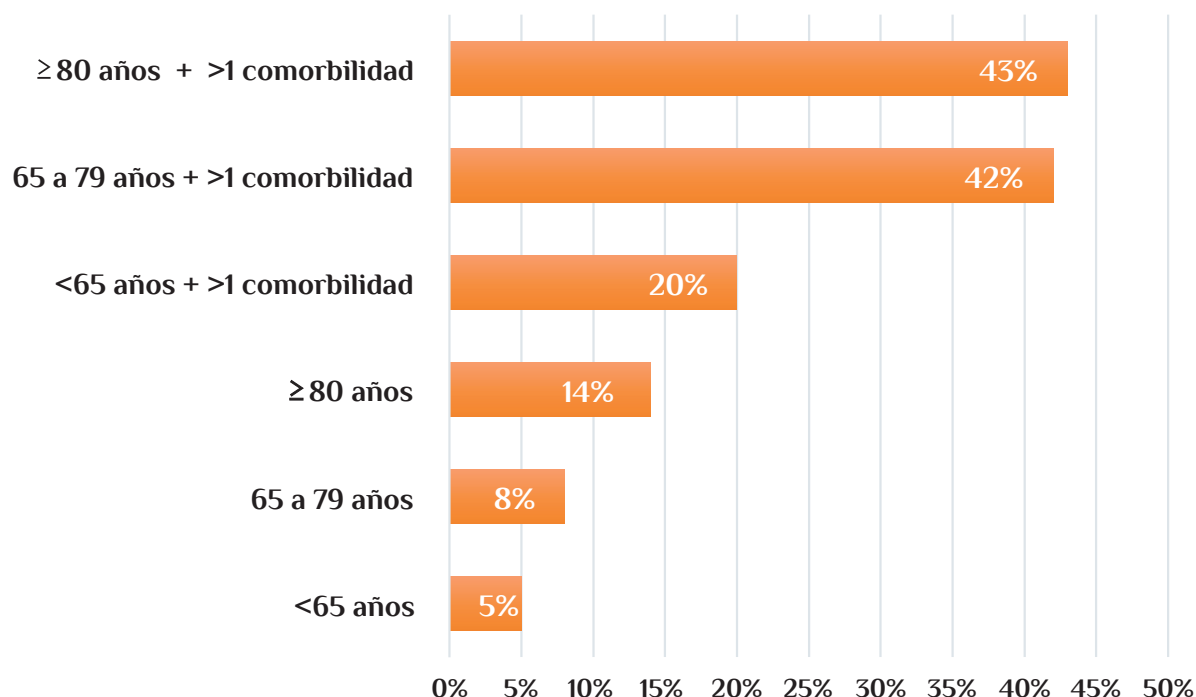


Figura 2.
Mortalidad de la NAC de acuerdo al grupo de edad y presencia de comorbilidades,
basado en datos del estudio de Luna et al.^[5]



informe de la Carga Global de Enfermedades de 2019, 1,27 millones de muertes fueron atribuibles a la RAM bacteriana en ese año^[5], y una de cada cinco muertes causadas por RAM ocurrió en niños menores de 5 años. De acuerdo a este informe, seis patógenos principales fueron responsables de casi 1 millón de muertes atribuibles a la RAM, siendo *Streptococcus pneumoniae* el patógeno más frecuente identificado en neumonía y contribuyendo al 16% de las muertes atribuibles a la RAM.

La epidemiología de la neumonía está cambiando constantemente, debido al envejecimiento de la población, el incremento en individuos inmunodeprimidos, debido al desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas, nuevas terapias antimicrobianas y al impacto de la implementación de medidas preventivas. Es importante mencionar que la neumonía ha sido la causa más común de infección en las dos últimas pandemias que hemos vivido. En la pandemia de *influenza* H1N1 de 2009, aproximadamente 200 millones de personas se infectaron y se produjeron casi 250.000 muertes. En la pandemia de SARS-CoV-2 se produjeron 195 millones de infecciones en todo el mundo y 2,4 millones de muertes^[7].

Diagnóstico de la NAC: ¿cuáles son las principales dificultades?

La presentación clínica de la NAC varía significativamente, desde síntomas leves como fiebre y tos hasta casos graves que presentan complicaciones como la sepsis, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), o complicaciones cardíacas. La gravedad depende de factores como el sistema inmunitario del paciente, sus características y presencia de comorbilidades previas, y la virulencia del patógeno.

Los pacientes con sospecha de neumonía presentan signos o síntomas agudos de infección del tracto respiratorio inferior, incluyendo tos, fiebre, producción de esputo purulento, disnea, y dolor pleurítico, estos síntomas típicos se observan particularmente en personas jóvenes e inmunocompetentes. En el caso del adulto mayor estos signos y síntomas frecuentes de la neumonía no siempre se observan. En el adulto mayor la neumonía se presenta con síntomas no respiratorios predominantes que incluyen confusión, debilidad generalizada, caídas, exacerbación de enfermedades crónicas, pérdida de control de esfínteres. En muchos

casos, los signos de neumonía pueden confundirse con los síntomas de la enfermedad crónica subyacente o con complicaciones relacionadas, lo que lleva a un retraso en el diagnóstico, aumentando el riesgo de complicaciones como la sepsis y al retraso del tratamiento adecuado. Por este motivo es importante que se considere la sospecha de neumonía en poblaciones en riesgo como son los niños pequeños, adultos mayores, personas con múltiples comorbilidades e inmunodeprimidos, especialmente si se está frente a un paciente que muestra signos de deterioro generalizado, descompensación de enfermedad crónica o presenta un episodio de confusión, a pesar de tener ausencia de fiebre, especialmente en los adultos mayores.

El diagnóstico definitivo de la neumonía requiere evidencia de un nuevo infiltrado pulmonar en las imágenes pulmonares, ya sean radiografía de tórax, *scanner* pulmonar o ecografía pulmonar^[8]. Sin embargo, cabe mencionar algunas limitaciones, por ejemplo, en el caso de la radiografía de tórax las imágenes pueden verse distorsionadas por la presencia de comorbilidades coexistentes; los infiltrados pueden estar ausentes en la evaluación inicial, pero podrían volverse evidentes más tarde; la prueba se puede afectar por el estado del paciente (por ejemplo, confusión aguda, postrado en cama). En el caso del *scanner* pulmonar una limitación es el tiempo y la exposición a la radiación. Finalmente, en la ecografía pulmonar la sensibilidad es limitada, dependiendo de la experiencia del profesional. Sin embargo el empleo de la ecografía pulmonar en Urgencias para el diagnóstico de la neu-

monía especialmente en pacientes ancianos, frágiles y con múltiples comorbilidades, es una herramienta muy valiosa, teniendo en cuenta la limitación de realizar una radiografía de tórax y la dificultad de su interpretación en estos pacientes. En un futuro pensamos que podría reemplazar a la radiografía de tórax en los Servicios de Urgencias.

La Tabla I resume los criterios básicos para el diagnóstico de NAC en paciente adulto inmunocompetente. Es importante también conocer que el tipo de microorganismo que causa la NAC puede influir en la presentación clínica de la infección. Por ejemplo, en el caso de la NAC causada por *Legionella pneumophila* se ha observado la presencia de hiponatremia, tos seca y niveles elevados de lactato deshidrogenasa, mientras que la NAC causada por *Mycoplasma pneumoniae* puede presentar manifestaciones extrapulmonares como encefalitis, psicosis aguda o ictus. En el caso de la NAC causada por el virus de la *influenza* se observan síntomas como fatiga, artromialgia, congestión nasal, disnea y en la mayoría de casos se observan niveles no elevados de la proteína C reactiva.

Todos estos datos mencionados anteriormente demuestran que no existen síntomas o signos específicos de neumonía, síntomas como la fiebre y los escalofríos tienen una sensibilidad del 50% al 85%, pero hay que considerar que pueden estar ausentes en los adultos mayores. La presencia de disnea tiene una sensibilidad del 70% para el diagnóstico de NAC, mientras que la presencia de esputo purulento tiene una sensibilidad de solo el 50%.

Tabla I.

Resumen de los criterios básicos para el diagnóstico de NAC en paciente adulto inmunocompetente

Presencia de infiltrados pulmonares recién reconocidos en la imagen torácica

Y al menos un síntoma respiratorio

- Presencia de tos
- Expectoración purulenta
- Presencia de disnea
- Dolor pleurítico

Y al menos otro síntoma/signo o hallazgo

- Sonidos pulmonares anormales (crepitantes, *roncus* o estertores)
- Fiebre
- Leucocitosis
- Hipoxia (< 90%)

La importancia del diagnóstico diferencial: condiciones que imitan la neumonía

Condiciones clínicas como la bronquitis aguda, la exacerbación del asma, o la exacerbación de la EPOC, imitan la NAC presentando inflamación de las vías respiratorias, con tos y producción de esputo, similares a las de neumonía^[4]. Sin embargo, no suele haber consolidación pulmonar, característica de la neumonía. En el caso de la embolia pulmonar, cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar intersticial, pueden presentarse con fiebre e infiltrados pulmonares que pueden imitar la neumonía, por lo que la interpretación de las imágenes radiográficas previas si están disponibles provee una información muy importante. La tuberculosis causa tos crónica, fiebre y pérdida de peso, sin embargo, el curso clínico es más prolongado y suele asociarse con otros factores de riesgo^[4]. En el derrame pleural se puede presentar dificultad para respirar, tos y dolor torácico. Las imágenes suelen mostrar un espacio lleno de líquido en lugar de consolidación pulmonar. La insuficiencia cardíaca congestiva provoca edema pulmonar, con síntomas como dificultad para respirar, tos y dolor torácico. El uso de biomarcadores como la procalcitonina (PCT) puede ser una herramienta que ayude a diferenciar esta condición clínica de la neumonía^[4].

La importancia de determinar el lugar de tratamiento en la neumonía: un factor crucial para el pronóstico del paciente

La decisión sobre el lugar de tratamiento de la NAC depende de factores como la gravedad de la enfermedad, comorbilidades previas, presencia de hipoxemia, y adherencia al tratamiento. La gravedad de la neumonía se evalúa principalmente a través del juicio clínico, respaldado por el empleo de las escalas de gravedad como el Índice de Gravedad de Neumonía (PSI) y el CURB-65, entre otros que predicen el riesgo de mortalidad^[8]. Sin embargo, existen limitaciones relacionadas a estas escalas de gravedad sobre su utilidad al identificar a aquellos pacientes que requieren ingreso en la UCI sobre todo por el gran valor que se le da a la variable edad en ambas escalas, y la baja puntuación a variables como la insuficiencia respiratoria y otras disfunciones orgánicas^[9]. Para los pacientes inmunodeprimidos, la decisión debe basarse en el juicio clínico, ya que no se definen umbrales específicos de gravedad para esta población heterogénea de pacientes que cada vez se ve incrementada debido al au-

mento de la supervivencia al cáncer, al incremento de trasplantes y al empleo más frecuente de tratamiento inmunosupresor.

La gravedad de la NAC y el curso clínico de los pacientes durante la hospitalización inicial están relacionados con la supervivencia a corto y largo plazo. En un estudio americano, se compararon las tasas de mortalidad a 1 año entre la población de pacientes hospitalizados con NAC y aquellos con NAC grave o un mal curso clínico (pacientes que requirieron ingreso en UCI) frente a la población de pacientes con NAC que tuvieron un curso clínico favorable (pacientes que alcanzaron una estabilidad clínica temprana). La tasa de mortalidad a 1 año para la población general de NAC fue del 30%, que aumentó al 47% en los pacientes con NAC que requirieron ingreso en UCI y disminuyó al 24% en los pacientes con NAC que alcanzaron la estabilidad clínica temprana^[10].

Las recomendaciones de la guía clínica IDSA/ATS para el ingreso en UCI siguen siendo el uso de los criterios menores y mayores diagnósticos propuestos en 2007 para definir a los pacientes con NAC grave^[11]. Los criterios mayores identifican a los pacientes que requieren atención inmediata en la UCI, mientras que los criterios menores identifican a los pacientes con mayor probabilidad de necesitar cuidados en la UCI y de beneficiarse de una terapia más agresiva o una observación más cercana. Esta recomendación se basa en la validación de estos criterios a través de varios estudios^[12,13]. Los criterios para la necesidad de ingreso en UCI se establecen en la Tabla II.

Un estudio prospectivo reciente validó estos criterios de gravedad en pacientes ancianos con NAC^[14]. El estudio encontró que el 26% de los pacientes cumplían con los criterios de NAC grave y el 10% requirieron atención en la UCI. Los criterios de IDSA/ATS mostraron una precisión moderada para predecir el ingreso en la UCI, con un 79% de concordancia y una sensibilidad del 75% y especificidad del 80%. Los pacientes con ventilación mecánica invasiva siempre fueron ingresados en la UCI, mientras que casi la mitad de los pacientes con *shock* séptico no necesitaron atención en la UCI. Los pacientes con *shock* séptico en la UCI tuvieron una mortalidad a 30 días más baja en comparación con los pacientes en planta (30% frente a 60%). Sin embargo, los pacientes ancianos con NAC grave, pero sin criterios mayores tuvieron una mortalidad similar, ya fueran tratados en la UCI o en planta. El estudio concluyó que los criterios de IDSA/ATS son moderadamente efectivos para predecir el ingreso en la UCI en pacientes ancianos, siendo los pacientes que cumplen con los criterios mayores (por ejemplo, *shock*

Tabla II.
Criterios para definir la NAC que requiere ingreso en UCI

Un criterio mayor o tres o más criterios menores definen la NAC que requiere ingreso en UCI

Criterios Mayores

- Shock séptico con necesidad de vasopresores
- Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica

Criterios Menores

- Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/minuto
- Relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 250^*$
- Infiltrados multilobares (es decir, ≥ 2)
- Confusión/desorientación
- Uremia (nivel de nitrógeno ureico en sangre ≥ 20 mg/dl)
- Leucopenia (recuento de glóbulos blancos < 4.000 células/ μl)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100.000/\mu\text{l}$)
- Hipotermia (temperatura central $< 36^\circ\text{C}$)
- Hipotensión que requiere resucitación agresiva con líquidos

séptico, ventilación mecánica invasiva) los que se benefician de la atención en la UCI, mientras que otros pueden ser tratados de manera efectiva en planta.

La importancia y el desafío de identificar la etiología de la neumonía

Las recomendaciones para el diagnóstico microbiológico de la NAC varían según la gravedad de la enfermedad^[8]. Es importante destacar que en hasta el 50% de los casos no se puede obtener un diagnóstico microbiológico.

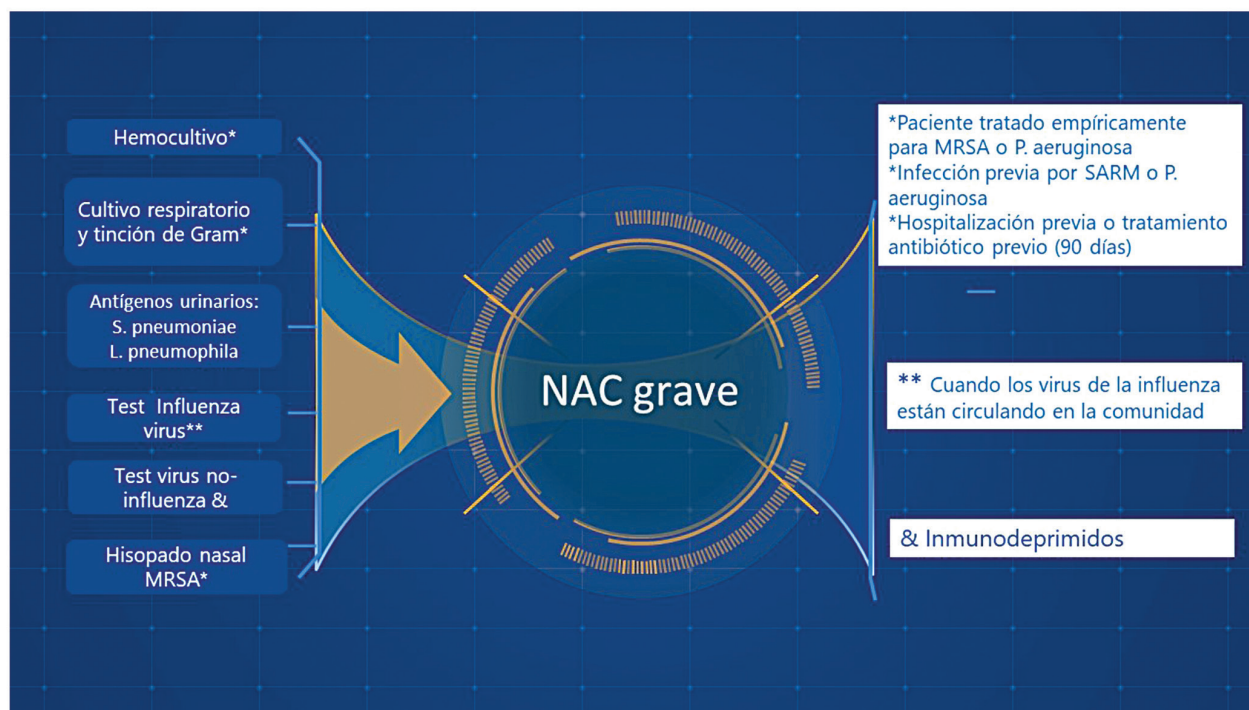
Las recomendaciones de la guía clínica IDSA/ATS para el manejo del paciente con NAC sugieren que en pacientes con NAC que no requieren hospitalización, obtener muestras como esputo y frotis nasofaríngeos es opcional o no se recomienda en las guías actuales^[8]. En pacientes que requieren hospitalización, se sugiere obtener muestras de esputo y sangre para cultivo, así como frotis nasofaríngeos para realizar la prueba de la cadena de reacción de la polimerasa (PCR) para la detección de virus respiratorios, y de orina para antígenos urinarios para *Legionella sp.* y en pacientes con factores de riesgo de infección por *S. aureus* resistente a la meticilina, infección por *Pseudomonas aeruginosa*, y en caso de sospecha clínica o brote de *Legionella sp.* (Figura 3).

En pacientes que requieren admisión en la UCI, se recomienda cultivo de esputo, cultivo de sangre, antígenos urinarios para *S. pneumoniae* y *Legionella sp.*, y frotis nasofaríngeo para virus respiratorios durante los periodos en los que el virus de *influenza* está circulando en la comunidad^[8], además de todas las pruebas mencionadas anteriormente, las muestras broncoscópicas, como el lavado broncoalveolar (LBA) en pacientes intubados, no son difíciles de obtener y proporcionan importante información.

En pacientes hospitalizados que den positivo para el virus de la *influenza*, las guías recomiendan prescribir tratamiento antiviral, como oseltamivir, independientemente de la duración de la enfermedad antes del diagnóstico. Las guías también recomiendan firmemente prescribir tratamiento antibacteriano estándar para los adultos con evidencia clínica y radiográfica de NAC que den positivo para el virus de la *influenza*, basados en el riesgo de coinfección bacteriana, como con *S. aureus*, que puede ocurrir junto con o después de una infección por *influenza* y empeorar significativamente la evolución clínica del paciente.

Las guías clínicas recomiendan la detección de virus respiratorios diferentes al virus de la *influenza* en los pacientes con NAC grave o pacientes inmunodeprimidos debido a la evidencia científica que sugiere que las complicaciones y evolución clínica es similar entre estos virus y el virus de *influenza* afectando especialmente a pacientes con NAC grave o inmunodeprimidos^[8].

Figura 3.
Test diagnósticos en la NAC grave



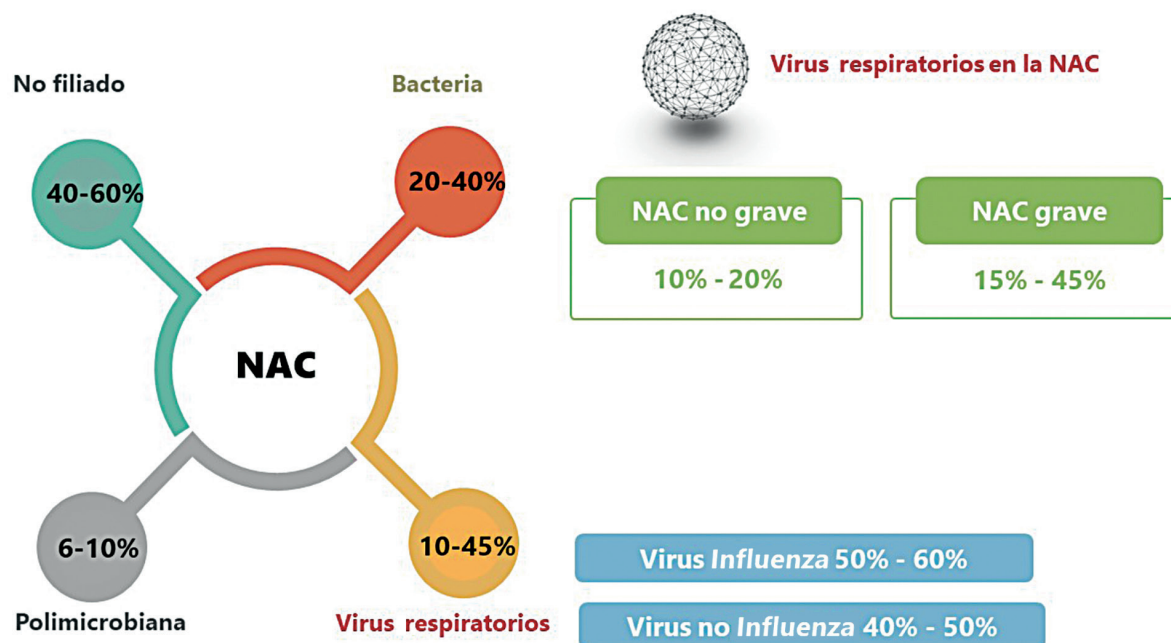
La compleja etiología de la neumonía: bacterias y virus

Diversos patógenos pueden causar neumonía, sin embargo *S. pneumoniae* y los virus respiratorios se encuentran entre los microorganismos más frecuentes identificados en la NAC^[15]. Recientes estudios observacionales americanos refieren que los virus respiratorios son los más frecuentes identificados en la NAC, y que existe una disminución de la incidencia de neumococo debido principalmente al efecto de la introducción sistemática de las vacunas antineumocócicas, y una disminución de la tasa de tabaquismo del 23,3% en 2000 a 11,6% en 2022^[16]. Mientras, estudios europeos siguen identificando a *S. pneumoniae* como el principal patógeno en la NAC debido a que no se han observado estos cambios vistos en los estudios americanos.

Datos recientemente publicados sobre la epidemiología de la neumonía neumocócica en los Estados Unidos refieren una incidencia de 93 hospitalizaciones por neumonía neumocócica por 100.000 adultos, lo que se extrapolaría a 226.696 hospitalizaciones anuales por neumonía neumocócica en ese país^[17]. En este estudio se identificó los serotipos 19A (12%), 3 (11%) y

22F (11%) con la mayor frecuencia. Interesantemente, el serotipo 8 fue el más frecuente identificado en los casos que necesitaron ingreso en la UCI, el serotipo 18C se asoció a la presencia de episodios cardiovasculares y el serotipo 1 fue el más frecuente en los pacientes que fallecieron a causa de la neumonía^[17]. Datos de un estudio británico que investigó la tendencia de la neumonía neumocócica en un periodo de 10 años recientemente publicado mostró que la proporción de neumonía neumocócica aumentó del 36% en 2013 al 67% en 2023. En este estudio también identificaron un notable aumento en la proporción de casos de NAC atribuidos al serotipo 3, que pasó del 13% en 2013 al 49% en 2023. Los adultos mayores, los varones, la enfermedad renal crónica y el asma fueron los factores relacionados con el riesgo de NAC causada por el serotipo 3. Datos de un estudio español que investigó la tendencia de veinte años en la mortalidad de la neumonía neumocócica con una tasa general de mortalidad a 30 días del 8% que no cambió significativamente entre los periodos ($p = 0,33$), sin embargo, observó una disminución en la mortalidad en la UCI al comparar el primer periodo (26%) con el segundo (10%), pero las diferencias estadísticas desaparecieron con el ajuste ($p = 0,38$)^[18].

Figura 4.
Presencia de virus respiratorios en la NAC



Los virus respiratorios se identifican entre el 10% y el 20% de todos los adultos hospitalizados con NAC y un diagnóstico microbiológico establecido^[2,4]. En los casos de NAC grave, los virus respiratorios se identifican entre el 15% y el 45% de los casos^[19-24] (Figura 4).

Es importante mencionar que en pacientes con sepsis, varios estudios han descrito la detección de virus respiratorios hasta en un tercio de los casos^[19,25,26]. Los virus respiratorios como *influenza* A/B, virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus, metapneumovirus, adenovirus y coronavirus son los más frecuentemente identificados en la neumonía, afectando a individuos de todos los grupos de edad, siendo los niños pequeños, personas mayores y aquellos con múltiples comorbilidades los más afectados.

El virus de la *influenza* se ha identificado en aproximadamente un tercio de los pacientes hospitalizados con NAC que requirieron ingreso en UCI. De estos pacientes, hasta el 50% puede requerir ventilación mecánica debido a la presencia de SDRA. En estos pacientes, la tasa de mortalidad podría alcanzar el 25%^[27]. Otra complicación relacionada con la NAC viral es la sepsis que se ha descrito en un 19% de los pacientes con NAC ingresados en la UCI^[27]. En los casos de NAC grave causada por el virus de la *influenza* se ha descrito la presencia de disnea progresiva relacionada con el

daño alveolar, la afectación bilateral de los pulmones y las complicaciones pulmonares y extrapulmonares, como el SDRA y la miocarditis^[15].

La proporción de virus respiratorios no *influenza* en la NAC viral es casi similar a la proporción del virus de la *influenza*^[27]. Estos virus incluyen el VRS, rinovirus, coronavirus, metapneumovirus, *Parainfluenza* virus, adenovirus y otros. La evidencia científica sugiere que las complicaciones y la evolución clínica del paciente con NAC viral causada por virus respiratorios no *influenza* son similares a los casos de NAC causada por el virus de la *influenza*. El estudio de Zhou *et al.*^[28] refirió que la gravedad al ingreso, la frecuencia de sepsis e hipoxemia, el ingreso en la UCI, la necesidad de ventilación mecánica, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad no fueron diferentes en los pacientes con NAC causada por virus no *influenza* de los casos causados por el virus de la *influenza*. Estos datos demuestran la importancia de la identificación temprana de los virus respiratorios y la necesidad de seguir investigando en el desarrollo de nuevos antivirales. Por otro lado es importante mencionar que otros virus como el virus del herpes simple (VHS), el citomegalovirus (CMV) y el virus varicelazóster (VZV) también son causantes de neumonía en pacientes inmunodeprimidos.

Una pequeña proporción (6%) de casos de NAC son causados por patógenos resistentes a los antibióticos que denominamos PES que es el acrónimo de (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* productoras de β -lactamasa de espectro extendido y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina)^[29]. Es importante mencionar que la proporción de patógenos PES en la población anciana con NAC fue el doble (12%) de la notificada en la población general en el estudio de Cilloniz *et al.*^[30] donde se analizaron datos de 647 pacientes ancianos (≥ 80 años) con NAC; en este estudio los principales factores de riesgo para los patógenos PES incluyeron sexo masculino, neumonía previa, uso previo de antibióticos y antecedentes de aislamiento de patógenos PES. En el estudio también se observó que los pacientes con patógenos PES tenían niveles más elevados de la proteína C reactiva, neumonía grave y una mayor frecuencia de tratamiento antibiótico inadecuado. Estos datos resaltan la importancia de conocer los factores de riesgo para estos patógenos y la identificación temprana de estos casos.

Una herramienta muy valiosa para identificar estos patógenos es la escala PES que fue desarrollada en 2015 por Prina *et al.*^[29]. Esta escala categoriza los pacientes de acuerdo a los factores de riesgo en 3 categorías (≤ 1 punto, 2-4 puntos y ≥ 5 puntos que indican riesgo bajo, medio y alto de infección por patógenos PES). La escala puntúa las siguientes variables: 1 punto para la edad de 40 a 65 años y sexo masculino; 2 puntos para edad mayor de 65 años, uso previo de antibióticos, trastornos respiratorios crónicos y conciencia alterada; 3 puntos para insuficiencia renal crónica; y -1 punto si había fiebre al inicio.

Avances en el tratamiento de la neumonía: principales estrategias

La recomendación de las guías clínicas para el manejo de la NAC es el inicio de una terapia empírica basada en la gravedad de la neumonía y la presencia de factores de riesgo para patógenos resistentes a los antibióticos (Tabla III)^[8].

Para pacientes hospitalizados con NAC, la terapia recomendada es el uso de una combinación de β -lactámicos (ceftriaxona, ceftarolina y ampicilina/sulbactam)/macrólidos (azitromicina o claritromicina) o con una quinolona (levofloxacina o moxifloxacina) en monoterapia. La monoterapia con fluoroquinolonas se recomienda solo cuando no se puede tolerar una combinación de β -lactámico/macrólido debido a los posibles riesgos como la infección por *Clostridioi-*

des difficile, resistencia a los antibióticos y ruptura de tendones que se ha descrito^[8].

Si el paciente tiene factores de riesgo para *P. aeruginosa* o SARM, se deben cubrir dichos patógenos. *P. aeruginosa* se puede tratar con una terapia combinada con un β -lactámico seleccionado (imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, ceftazidima o cefepima). Para SARM se recomienda linezolid o vancomicina.

Para los pacientes ingresados en la UCI, todos deben recibir una terapia combinada de β -lactámico y un macrólido o una fluoroquinolona. La recomendación de la guía clínica para el manejo de NAC grave sugiere el uso de macrólidos debido al resultado de 17 estudios observacionales en los cuales los macrólidos se asociaron a una mortalidad del 19,4% y las fluoroquinolonas al 26,8% (OR 0,68; IC95% 0,49 a 0,94)^[31]. Este beneficio observado es atribuible a los efectos antiinflamatorios de los macrólidos además de su efecto sinérgico sobre neumococo y la cobertura de patógenos atípicos^[32]. Otro estudio reciente evaluó 278 pacientes con NAC con evidencia de inflamación sistémica (escala SOFA >2 o procalcitonina $\geq 0,25$ ng/ml) y comparó la adición de claritromicina a β -lactámicos contra placebo; el estudio mostró que los pacientes tratados con el macrólido presentaban más frecuentemente mejoría clínica, del score de SOFA y la concentración de procalcitonina^[33].

La duración de la terapia antibiótica debe estar relacionada con el tiempo que el paciente llega a alcanzar la estabilidad clínica. En pacientes con NAC no grave la duración de la terapia debe considerarse no más de 3 a 5 días teniendo en cuenta que el paciente llega a alcanzar la estabilidad clínica al día 3. En pacientes con NAC grave no complicada se recomienda una duración de la terapia antimicrobiana de 5 a 7 días.

Para la *influenza* documentada tratada en el hospital o la comunidad, las pautas actuales recomiendan el uso de un agente contra la *influenza* como el oseltamivir, independientemente de la duración de la enfermedad. No obstante, el beneficio de tal uso es mayor dentro de las primeras 48 horas del inicio de la infección. Por tanto, en pacientes con alta sospecha de *influenza*, se debe iniciar la terapia antiviral, mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas^[8].

El inicio temprano de la terapia antiviral en caso de neumonía viral, preferiblemente dentro de las 48 horas posteriores a la aparición de los síntomas es vital para mejorar la evolución clínica del paciente con neumonía causada por el virus de la *influenza*. Un estudio multicéntrico reciente publicado examinó el impacto

Tabla III.
Tratamiento recomendado en la NAC

Tratamiento	Paciente hospitalizado, NAC no grave	Paciente hospitalizado, NAC grave
Terapia antibacteriana empírica	β -lactámico + macrólido. Fluoroquinolona solo si hay alergia confirmada	β -lactámico + macrólido. Si no se puede tolerar el macrólido, reemplazarlo con fluoroquinolona
Terapia antiSARM Cuando sea necesario, usar vancomicina o linezolid	Solo iniciar si hay aislamiento respiratorio previo de SARM o si existen factores de riesgo y el cultivo es positivo para SARM	Iniciar si aislamiento respiratorio previo de SARM o reciente hospitalización con medicamentos antibacterianos parenterales
Terapia antipseudomónica Cuando sea necesario, el cefepime puede ser preferible a piperacilina-tazobactam. Agentes alternativos: ceftazidima, imipenem o meropenem	Solo si hay aislamiento respiratorio previo de <i>P. aeruginosa</i> o si existen factores de riesgo y el resultado del cultivo es positivo	Iniciar si aislamiento respiratorio previo de <i>P. aeruginosa</i> o reciente hospitalización con medicamentos antibacterianos parenterales
Corticosteroides	No utilizar	Utilizar en pacientes con NAC grave: (1) ventilación mecánica; (2) cánula nasal de alto flujo con una relación de $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$, con $\text{FIO}_2 \geq 50\%$; (3) relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ para pacientes que usan una máscara de no reentrada; o (4) PSI > 130 (es decir, grupo V de gravedad)
Tratamiento antiviral	En pacientes con alta sospecha de <i>influenza</i> , se debe iniciar la terapia antiviral, mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas	En pacientes con alta sospecha de <i>influenza</i> , se debe iniciar la terapia antiviral, mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas

del tratamiento temprano con oseltamivir en adultos hospitalizados con *influenza* confirmada; el estudio incluyó a 840 pacientes, de los cuales el 49% recibieron oseltamivir el día del ingreso (tratamiento temprano) y el 51% lo recibieron más tarde o no lo recibieron. El estudio mostró que el tratamiento temprano redujo la gravedad de la enfermedad, la necesidad de cuidados intensivos, y las muertes hospitalarias^[34].

En la actualidad no existen tratamientos antivirales aprobados específicamente para infecciones por metapneumovirus, adenovirus o VRS en adultos. La ribavirina, un antiviral de amplio espectro, se usa ocasionalmente en adultos inmunodeprimidos con infecciones graves por VRS^[35]. En el tratamiento de COVID-19, los antivirales más recomendados son paxlovid, molnupiravir y remdesivir, especialmente para pacientes no hospitalizados con alto riesgo de complicaciones^[36].

El uso de corticosteroides como terapia adyuvante

Los pacientes con NAC grave presentan en algunos casos una respuesta inflamatoria desregulada, por esta razón se considera el uso de los corticosteroides como beneficioso debido a sus amplios mecanismos antiinflamatorios^[37].

La guía ATS/IDSA de 2019 recomienda no usar corticoides rutinariamente en pacientes con NAC grave ya que la evidencia proveniente de los metaanálisis disponibles hasta ese momento no demostraba consistentemente un beneficio en mortalidad^[8,38,39]. La recomendación de la guía clínica en NAC grave recientemente publicada^[31] sugería su uso en presencia de *shock*, aun tomando en cuenta los resultados de un estudio aleatorizado reciente, que analizó 584 pacientes

con NAC grave y en el que no se demostró beneficio del uso de metilprednisolona en la mortalidad a 60 días (OR 0,9; IC 95% 0,57 a 1,4)^[40]. La evaluación de 6 ensayos clínicos mostró una reducción en la mortalidad de UCI (cociente de riesgos 0,36; IC95% 0,16 a 0,82) así como beneficio en la incidencia de *shock* séptico y de requerimiento de ventilación mecánica sin mayores efectos adversos^[41]. La evidencia de mayor impacto sobre el beneficio de los corticoides en neumonía grave se publicó en 2023 con los resultados del estudio CAPE-COD^[42]. En este ensayo clínico se aleatorizó 795 pacientes ingresados en UCI sin *shock* séptico a 200 mg diarios de hidrocortisona durante 4-7 días según respuesta clínica comparados con placebo. El grupo de intervención presentó menor mortalidad a 28 días (6,2% frente a 11,9%, $p = 0,006$). También se apreció menos riesgo de intubación y de uso de vasopresores. Recientemente se ha publicado la actualización de la guía clínica del manejo del paciente crítico de la Sociedad de Medicina Crítica (SCCM) y Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM), en que se recomienda el uso de corticosteroides en pacientes hospitalizados con NAC grave; también se recomienda de manera condicional el uso de corticosteroides en pacientes con *shock* séptico y pacientes críticos con SDRA^[37].

En cuanto al uso de corticosteroides en la NAC viral, la evidencia basada en diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis muestra una relación entre el uso de corticosteroides y tasas más altas de mortalidad en pacientes con infección grave por *influenza*^[4]. Las guías clínicas actuales desaconsejan el uso sistemático de corticosteroides sistémicos en casos de infección por el virus de la *influenza*.

Se recomienda el uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 que requieran oxigenoterapia, incluida ventilación mecánica^[43]. Los datos del ensayo RECOVERY^[44] mostraron que el uso de 6 mg de dexametasona por día durante 10 días en pacientes con COVID-19 que requieran oxigenoterapia resultó en una mortalidad a 28 días del 29%, contrastando con el 41% observado en el grupo de atención de rutina. Por el contrario, en los pacientes que no requirieron oxígeno, no se observó ningún beneficio: la mortalidad a los 28 días fue del 18% y del 14% para los grupos de dexametasona y de atención habitual, respectivamente.

Conclusiones

La NAC continúa siendo una enfermedad infecciosa con un gran impacto en la salud global. *Streptococcus pneumoniae* continúa siendo el patógeno bacteriano

más común, mientras que cada vez los virus respiratorios son más frecuentemente identificados en la NAC, tanto en la NAC no grave como en la NAC grave. El tratamiento antimicrobiano en la NAC continúa siendo empírico y varía según la gravedad de la enfermedad y la etiología más probable.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] GBD 2021 Causes of Death Collaborators, Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021, *Lancet* 403 (2024) 2100-2132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2).
- [2] J.A. Ramirez, T.L. Wiemken, P. Peyrani, F.W. Arnold, R. Kelley, W.A. Mattingly, R. Nakamatsu, S. Pena, B.E. Guinn, S.P. Furmanek, A.K. Persaud, A. Raghuram, F. Fernandez, L. Beavin, R. Bosson, R. Fernandez-Botran, R. Cavallazzi, J. Bordon, C. Valdivieso, J. Schulte, R.M. Carrico, University of Louisville Pneumonia Study Group, Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality, *Clin Infect Dis* 65 (2017) 1806-1812. <https://doi.org/10.1093/cid/cix647>.
- [3] R. Cavallazzi, S. Furmanek, F.W. Arnold, L.A. Beavin, R.G. Wunderink, M.S. Niederman, J.A. Ramirez, The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States, *Chest* 158 (2020) 1008-1016. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.051>.
- [4] A. Torres, C. Cilloniz, M.S. Niederman, R. Menéndez, J.D. Chalmers, R.G. Wunderink, T. van der Poll, Pneumonia, *Nat Rev Dis Primers* 7 (2021) 25. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>.
- [5] C.M. Luna, I. Palma, M.S. Niederman, E. Membriani, V. Giovini, T.L. Wiemken, P. Peyrani, J. Ramirez, The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia, *Ann Am Thorac Soc* 13 (2016) 1519-1526. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201512-848OC>.
- [6] J.A. Ramirez, T.M. File, How to assess survival prognosis in patients hospitalized for community-acquired pneumonia in 2024?, *Curr Opin Crit Care* 30 (2024) 399-405. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001189>.
- [7] COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard, Datadot (n.d.). <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> (accessed October 9, 2024).
- [8] J.P. Metlay, G.W. Waterer, A.C. Long, A. Anzueto, J. Brozek, K. Crothers, L.A. Cooley, N.C. Dean, M.J. Fine, S.A. Flanders, M.R. Griffin, M.L. Metersky, D.M. Musher, M.I. Respreto, C.G. Whitney, Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society

- and Infectious Diseases Society of America, *Am J Respir Crit Care Med* 200 (2019) e45-e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
- [9] G. Waterer, Severity Scores and Community-acquired Pneumonia. Time to Move Forward, *Am J Respir Crit Care Med* 196 (2017) 1236-1238. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1285ED>.
- [10] Furmanek S, Chandler T, Ramirez J., Long term mortality in community-acquired pneumonia: incidence in special populations, *Norton Healthc Med J Published Online March 22, 2024*. (n.d.).
- [11] L.A. Mandell, R.G. Wunderink, A. Anzueto, J.G. Bartlett, G.D. Campbell, N.C. Dean, S.F. Dowell, T.M. File, D.M. Musher, M.S. Niederman, A. Torres, C.G. Whitney, Infectious Diseases Society of America, American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults, *Clin Infect Dis* 44 Suppl 2 (2007) S27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>.
- [12] W. Salih, S. Schembri, J.D. Chalmers, Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data, *Eur Respir J* 43 (2014) 842-851. <https://doi.org/10.1183/09031936.00089513>.
- [13] J.D. Chalmers, P. Mandal, A. Singanayagam, A.R. Akram, G. Choudhury, P.M. Short, A.T. Hill, Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis, *Intensive Care Med* 37 (2011) 1409-1420. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2261-x>.
- [14] C. Cilloniz, M. Ferrer, J.M. Pericàs, L. Serrano, R. Méndez, A. Gabarrús, H.J. Peroni, L.A. Ruiz, R. Menéndez, R. Zalacain, A. Torres, Validation of IDSA/ATS Guidelines for ICU Admission in Adults Over 80 Years Old With Community-Acquired Pneumonia, *Arch Bronconeumol* 59 (2023) 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.08.012>.
- [15] A. Torres, C. Cilloniz, M.S. Niederman, R. Menéndez, J.D. Chalmers, R.G. Wunderink, T. van der Poll, Pneumonia, *Nat Rev Dis Primers* 7 (2021) 25. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>.
- [16] A.L. Association, Tobacco Trends Brief: Overall Tobacco Trends Brief, (n.d.). <https://www.lung.org/research/trends-in-lung-disease/tobacco-trends-brief/overall-smoking-trends> (accessed January 4, 2025).
- [17] J. Ramirez, S. Furmanek, T.R. Chandler, T. Wiemken, P. Peyrani, F. Arnold, W. Mattingly, A. Wilde, J. Bordon, R. Fernandez-Botran, R. Carrico, R. Cavallazzi, null The University Of Louisville Pneumonia Study Group, Epidemiology of Pneumococcal Pneumonia in Louisville, Kentucky, and Its Estimated Burden of Disease in the United States, *Microorganisms* 11 (2023) 2813. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11112813>.
- [18] C. Cilloniz, A. Liapikou, I. Martin-Loeches, C. García-Vidal, A. Gabarrús, A. Ceccato, D. Magdaleno, J. Mensa, F. Marco, A. Torres, Twenty-year trend in mortality among hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia, *PLoS One* 13 (2018) e0200504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200504>.
- [19] C. Cilloniz, C. Dominedò, D. Magdaleno, M. Ferrer, A. Gabarrús, A. Torres, Pure viral sepsis secondary to Community-Acquired Pneumonia in adults: risk and prognostic factors, *J. Infect. Dis.* (2019). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz257>.
- [20] J. Karhu, T.I. Ala-Kokko, T. Vuorinen, P. Ohtonen, H. Syrjälä, Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia, *Clin. Infect. Dis.* 59 (2014) 62-70. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu237>.
- [21] C. Nguyen, S. Kaku, D. Tuter, W.G. Kuschner, J. Barr, Viral Respiratory Infections of Adults in the Intensive Care Unit, *J Intensive Care Med* 31 (2016) 427-441. <https://doi.org/10.1177/0885066615585944>.
- [22] S.-H. Choi, S.-B. Hong, G.-B. Ko, Y. Lee, H.J. Park, S.-Y. Park, S.M. Moon, O.-H. Cho, K.-H. Park, Y.P. Chong, S.-H. Kim, J.W. Huh, H. Sung, K.-H. Do, S.-O. Lee, M.-N. Kim, J.-Y. Jeong, C.-M. Lim, Y.S. Kim, J.H. Woo, Y. Koh, Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission, *Am J Respir Crit Care Med* 186 (2012) 325-332. <https://doi.org/10.1164/rccm.201112-2240OC>.
- [23] J. Hasvold, M. Sjoding, K. Pohl, C. Cooke, R.C. Hyzy, The role of human metapneumovirus in the critically ill adult patient, *J Crit Care* 31 (2016) 233-237. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.09.035>.
- [24] S. Garg, S. Jain, F.S. Dawood, M. Jhung, A. Pérez, T. D'Mello, A. Reingold, K. Gershman, J. Meek, K.E. Arnold, M.M. Farley, P. Ryan, R. Lynfield, C. Morin, J. Baumbach, E.B. Hancock, S. Zansky, N. Bennett, A. Thomas, W. Schaffner, L. Finelli, Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection-United States, 2005-2008, *BMC Infect Dis* 15 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1004-y>.
- [25] L.R. Ljungström, G. Jacobsson, B.E.B. Claesson, R. Andersson, H. Enroth, Respiratory viral infections are underdiagnosed in patients with suspected sepsis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36 (2017) 1767-1776. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2990-z>.
- [26] L. Hartman, Y. Zhu, K.M. Edwards, M.R. Griffin, H.K. Talbot, Underdiagnosis of Influenza Virus Infection in Hospitalized Older Adults, *J Am Geriatr Soc* 66 (2018) 467-472. <https://doi.org/10.1111/jgs.15298>.
- [27] C. Cilloniz, C.M. Luna, J.C. Hurtado, M.Á. Marcos, A. Torres, Respiratory viruses: their importance and lessons learned from COVID-19, *Eur Respir Rev* 31 (2022) 220051. <https://doi.org/10.1183/16000617.0051-2022>.
- [28] F. Zhou, Y. Wang, Y. Liu, X. Liu, L. Gu, X. Zhang, Z. Pu, G. Yang, B. Liu, Q. Nie, B. Xue, J. Feng, Q. Guo, J. Liu, H. Fan,

- J. Chen, Y. Zhang, Z. Xu, M. Pang, Y. Chen, X. Nie, Z. Cai, J. Xu, K. Peng, X. Li, P. Xiang, Z. Zhang, S. Jiang, X. Su, J. Zhang, Y. Li, X. Jin, R. Jiang, J. Dong, Y. Song, H. Zhou, C. Wang, B. Cao, CAP-China Network, Disease severity and clinical outcomes of community-acquired pneumonia caused by non-influenza respiratory viruses in adults: a multicentre prospective registry study from the CAP-China Network, *Eur Respir J* 54 (2019) 1802406. <https://doi.org/10.1183/13993003.02406-2018>.
- [29] E. Prina, O.T. Ranzani, E. Polverino, C. Cillóniz, M. Ferrer, L. Fernandez, J. Puig de la Bellacasa, R. Menéndez, J. Mensa, A. Torres, Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia, *Ann Am Thorac Soc* 12 (2015) 153-160. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-305OC>.
- [30] C. Cilloniz, C. Dominedo, H.J. Peroni, P. Di Giannatale, C. Garcia-Vidal, A. Gabarrus, A. Liapikou, A. Ceccato, A. Torres, Difficult to treat microorganisms in patients aged over 80 years with community-acquired pneumonia: the prevalence of PES pathogens, *Eur Respir J* 56 (2020) 2000773. <https://doi.org/10.1183/13993003.00773-2020>.
- [31] I. Martin-Loeches, A. Torres, B. Nagavci, S. Aliberti, M. Antonelli, M. Bassetti, L.D. Bos, J.D. Chalmers, L. Derde, J. De Waele, J. Garnacho-Montero, M. Kollef, C.M. Luna, R. Menendez, M.S. Niederman, D. Ponomarev, M.I. Restrepo, D. Rigau, M.J. Schultz, E. Weiss, T. Welte, R. Wunderink, ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia, *Intensive Care Med* 49 (2023) 615-632. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8>.
- [32] W. Salih, P.M. Short, S. Schembri, Macrolides as anti-inflammatory agents in CAP, in: *Community Acquired Pneumonia*, Eur Resp Soc, 2014: pp. 243-255.
- [33] E.J. Giamarellos-Bourboulis, A. Siampanos, A. Bolanou, S. Doulou, N. Kakavoulis, K. Tsiakos, S. Katopodis, G. Schinas, L. Skorda, Z. Alexiou, K. Armenis, P. Katsaounou, G. Chrysos, A. Masgala, G. Poulakou, N. Antonakos, A. Safarika, M. Kyprianou, K. Dakou, S. Gerakari, I.C. Papanikolaou, H. Milonis, M. Marangos, G.N. Dalekos, V. Tzavara, K. Akinosoglou, E. Hatziaγγελaki, S. Sympardi, T. Kontopoulou, M. Mouktaroudi, A. Papadopoulos, M.S. Niederman, Clarithromycin for early anti-inflammatory responses in community-acquired pneumonia in Greece (ACCESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet Respiratory Medicine* 12 (2024) 294-304. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00412-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00412-5).
- [34] N.M. Lewis, E.J. Harker, L.B. Grant, Y. Zhu, C.G. Grijalva, J.D. Chappell, J.P. Rhoads, A. Baughman, J.D. Casey, P.W. Blair, I.D. Jones, C.A. Johnson, A.S. Luring, M. Gaglani, S. Ghamande, C. Columbus, J.S. Steingrub, N.I. Shapiro, A. Duggal, L.W. Busse, J. Felzer, M.E. Prekker, I.D. Peltan, S.M. Brown, D.N. Hager, M.N. Gong, A. Mohamed, M.C. Exline, A. Khan, C.L. Hough, J.G. Wilson, J. Mosier, N. Qadir, S.Y. Chang, A.A. Ginde, A. Martinez, N.M. Mohr, C. Mallow, E.S. Harris, N.J. Johnson, V. Srinivasan, K.W. Gibbs, J.H. Kwon, I.A. Vaughn, M. Ramesh, B. Safdar, A. Goyal, L.E. DeLamelleure, J. DeCuir, D. Surie, F.S. Dawood, M.W. Tenforde, T.M. Uyeki, S. Garg, S. Ellington, W.H. Self, Investigating Respiratory Viruses in the Acutely Ill (IVY) Network, Benefit of early oseltamivir therapy for adults hospitalized with influenza A: an observational study, *Clin Infect Dis* (2024) ciae584. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae584>.
- [35] S. Tejada, R. Martinez-Reviejo, H.N. Karakoc, Y. Peña-López, O. Manuel, J. Rello, Ribavirin for Treatment of Subjects with Respiratory Syncytial Virus-Related Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Adv Ther* 39 (2022) 4037-4051. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02256-5>.
- [36] E.A. Meyerowitz, Y. Li, Review: The Landscape of Antiviral Therapy for COVID-19 in the Era of Widespread Population Immunity and Omicron-Lineage Viruses, *Clin Infect Dis* 78 (2024) 908-917. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad685>.
- [37] D. Chaudhuri, A.M. Nei, B. Rochweg, R.A. Balk, K. Asehnoune, R. Cadena, J.A. Carcillo, R. Correa, K. Drover, A.M. Esper, H.B. Gershengorn, N.E. Hammond, N. Jayaprakash, K. Menon, L. Nazer, T. Pitre, Z.A. Qasim, J.A. Russell, A.P. Santos, A. Sarwal, J. Spencer-Segal, N. Tilouche, D. Annane, S.M. Pastores, 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia, *Critical Care Medicine* 52 (2024) e219. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006172>.
- [38] A. Stern, K. Skalsky, T. Avni, E. Carrara, L. Leibovici, M. Paul, Corticosteroids for pneumonia, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 (2017). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007720.pub3>.
- [39] M. Briel, S.M.C. Spoorenberg, D. Snijders, A. Torres, S. Fernandez-Serrano, G.U. Meduri, A. Gabarrús, C.A. Blum, M. Confalonieri, B. Kasenda, R.A. Siemieniuk, W. Boersma, W.J.W. Bos, M. Christ-Crain, Ovidius Study Group, Capisce Study Group and STEP Study Group, Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis, *Clinical Infectious Diseases* 66 (2018) 346-354. <https://doi.org/10.1093/cid/cix801>.
- [40] G.U. Meduri, M.-C. Shih, L. Bridges, T.J. Martin, A. El-Solh, N. Seam, A. Davis-Karim, R. Umberger, A. Anzueto, P. Sri-ram, C. Lan, M.I. Restrepo, J.J. Guardiola, T. Buck, D.P. Johnson, A. Suffredini, W.A. Bell, J. Lin, L. Zhao, L. Uyeda, L. Nielsen, G.D. Huang, the ESCAPE Study Group, K. Bashir, O. Ioachimescu, T. Buck, D. Johnson, A. El Solh, M. Frye, R. Panos, M. Shatat, E. Gray, B. Smith, M. Kung, J. Cutrell, R. Bedimo, P. Sriram, C. Lan, P. Rastogi, J. Callaghan, C. Hage, M. Plautz, T. Schaninger, R. Greenberg, L. Specht, C. Sassoon, J. Guardiola, J. Ramirez, M.P. Muthiah, R. Schein, A. Antonesu-Turcu, K. Rice, H. Youness, L. Morrow, W. Kushner, L. Pineda, R.A. Robbins, S. Camhi, M. Jankowich, W. Ahmed, T. Martin, M. Horowitz, J. Nord, M. Elstad, M.I. Restrepo, A. Anzueto, T. Bigby, W. Rodriguez-Cintron,

- V. Fan, P. Kaul, M. Habib, N. Seam, G.S. Hoo, Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia, *Intensive Care Med* 48 (2022) 1009-1023. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06684-3>.
- [41] S. Jiang, T. Liu, Y. Hu, R. Li, X. Di, X. Jin, Y. Wang, K. Wang, Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis, *Medicine* 98 (2019) e16239. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016239>.
- [42] P.-F. Dequin, F. Meziani, J.-P. Quenot, T. Kamel, J.-D. Ricard, J. Badie, J. Reignier, N. Heming, G. Plantefève, B. Souweine, G. Voiriot, G. Colin, J.-P. Frat, J.-P. Mira, N. Barbarot, B. François, G. Louis, S. Gibot, C. Guitton, C. Giacardi, S. Hraiech, S. Vimeux, E. L'Her, H. Faure, J.-E. Herbrecht, C. Bouisse, A. Joret, N. Terzi, A. Gacouin, C. Quentin, M. Jourdain, M. Leclerc, C. Coffre, H. Bourgoin, C. Lengellé, C. Caille-Fénérol, B. Giraudeau, A. Le Gouge, Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia, *N Engl J Med* 388 (2023) 1931-1941. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215145>.
- [43] Therapeutic Management, COVID-19 Treatment Guidelines (n.d.). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/> (accessed April 12, 2021).
- [44] RECOVERY Collaborative Group, P. Horby, W.S. Lim, J.R. Emberson, M. Mafham, J.L. Bell, L. Linsell, N. Staplin, C. Brightling, A. Ustianowski, E. Elmahi, B. Prudon, C. Green, T. Felton, D. Chadwick, K. Rege, C. Fegan, L.C. Chappell, S.N. Faust, T. Jaki, K. Jeffery, A. Montgomery, K. Rowan, E. Juszczak, J.K. Baillie, R. Haynes, M.J. Landray, Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19, *N Engl J Med* 384 (2021) 693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.

Rasgos tratables pronósticos en la EPOC

CARLOS ANTONIO AMADO DIAGO

RESUMEN

El manejo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha evolucionado significativamente con el enfoque hacia los rasgos tratables, características clínicas, fisiológicas o biológicas identificables que poseen una intervención terapéutica específica. Esta revisión aborda el concepto de rasgos tratables, su aplicación clínica según la Guía GesEPOC 2021 y las estrategias para identificar los rasgos de mayor relevancia pronóstica. Además, se examina su papel en la fase estable y en las agudizaciones de la EPOC, destacando la necesidad de una implementación sistemática de estos en la práctica clínica.

Palabras Clave: EPOC, rasgos tratables, pronóstico, biomarcadores, agudizaciones.

Carlos Antonio Amado Diago

Servicio de Neumología,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Universidad de Cantabria.
Instituto de Investigación IDIVAL.

carlosantonio.amado@scsalud.es

Introducción

La EPOC es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por una limitación persistente del flujo aéreo y asociada a una respuesta inflamatoria anormal de las vías respiratorias frente a partículas o gases nocivos. A pesar de los avances en su manejo, sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. A pesar de tener una definición que se basa fundamentalmente en la obstrucción bronquial, existe una afectación en el organismo que va mucho más allá del bronquio y que modula las opciones terapéuticas de esta enfermedad. El concepto de rasgos tratables^[1] surge como un enfoque novedoso que permite personalizar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos. Un rasgo tratable se define como una característica clínica, fisiológica o biológica identificable mediante pruebas diagnósticas o biomarcadores y que posee un tratamiento específico.

Identificación de los rasgos tratables

La identificación precisa de los rasgos tratables es fundamental para optimizar el manejo de la EPOC. Sin embargo, se debe evaluar de forma correcta cuáles son los rasgos fundamentales que deben ser evaluados de forma sistemática en pacientes con EPOC para hacer una optimización de recursos sanitarios. GesEPOC^[2] propone utilizar una serie de criterios para decidir cuáles son los rasgos tratables más relevantes:

- **Relevancia clínica:** deben tener un impacto significativo en la evolución de la enfermedad. Por tanto, los rasgos tratables por definición van a tener una implicación pronóstica en la EPOC.
- **Prevalencia:** para prevenir malgastar recursos sanitarios de manera innecesaria los rasgos tratables deben tener una prevalencia relativamente alta en poblaciones concretas de pacientes con EPOC. Además, es necesario evaluar si su presencia justifica el uso de recursos diagnósticos.
- **Facilidad de medición:** los rasgos deben ser identificables mediante pruebas simples y accesibles. Entre las herramientas diagnósticas disponibles se incluyen la espirometría, los biomarcadores sanguíneos y la TC torácica, que permiten una evaluación integral del paciente con EPOC.
- **Modificabilidad:** deben ser susceptibles de intervención terapéutica y que esta intervención tenga impacto clínico en la enfermedad.

Rasgos tratables en GesEPOC 2021

La Guía española de manejo de la EPOC (GesEPOC)^[2] en su versión más reciente propone un enfoque del tratamiento de la EPOC basado en rasgos tratables, identificando rasgos tratables tanto en situación basal de los pacientes con EPOC como rasgos relacionados con las agudizaciones.

Rasgos relacionados con la fase estable de la enfermedad

GesEPOC describe una serie de rasgos tratables que deben ser tenidos en cuenta en los pacientes con EPOC de alto riesgo en fase estable, de cara a conseguir un mejor control de la enfermedad. Los principales rasgos tratables en fase estable son los siguientes:

1. **Deficiencia de alfa-1 antitripsina (AAT):** el déficit de alfa-1 antitripsina es la principal causa genética de enfisema. Se trata de una enfermedad altamente prevalente en nuestro medio que se puede detectar de forma sencilla midiendo los niveles de AAT en sangre periférica. El déficit de AAT se ha asociado a mayor riesgo de EPOC y progresión acelerada. El tratamiento aumentativo puede prevenir la evolución del enfisema.
2. **Disnea:** la disnea es un síntoma de la EPOC que en ocasiones es muy difícil de controlar. Se puede estudiar con distintas escalas de disnea (siendo la escala de la mMRC la más utilizada). Ante una disnea que no se controle con broncodilatores de larga duración se pueden utilizar teofilinas y rehabilitación pulmonar. En casos graves, las técnicas de reducción de volumen pulmonar pueden mejorarla.
3. **Bronquitis crónica:** definida como tos y esputo durante 3 meses consecutivos en al menos 2 años. Se la considera un rasgo tratable ya que modifica la progresión de la enfermedad al favorecer la aparición de agudizaciones de la EPOC. Algunos tratamientos como roflumilast se utilizan exclusivamente en pacientes que cumplan este criterio clínico, ya que solo han demostrado ser útiles en estos pacientes.
4. **Enfisema grave e hiperinsuflación pulmonar:** el enfisema y la hiperinsuflación pulmonar deben ser estudiados por técnicas radiológicas como la tomografía computarizada, además de pruebas de función respiratoria específica como la espirometría, la pletismografía y la difusión del CO. Los pacientes que presenten disnea importante, mantengan cisuras íntegras en TC y presenten

hiperinsuflación en la pletismografía, pueden beneficiarse de técnicas de reducción de volumen pulmonar mejorando la función pulmonar y calidad de vida. Este rasgo es específico para un grupo muy seleccionado de pacientes con EPOC.

5. **Infección bronquial crónica:** de nuevo es un rasgo que modifica enormemente el pronóstico de la enfermedad, favoreciendo las agudizaciones respiratorias y deteriorando la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Se puede sospechar a raíz de determinados síntomas como el esputo purulento de forma mantenida y las infecciones respiratorias de repetición. Su diagnóstico se debe realizar mediante el aislamiento de microorganismos patógenos en cultivos. Este rasgo tratable puede beneficiarse del uso de antibióticos a largo plazo (nebulizados o sistémicos) como macrólidos y mucolíticos.
6. **Bronquiectasias:** las bronquiectasias son una afección pulmonar crónica caracterizada por la dilatación anormal e irreversible de los bronquios. Esta dilatación afecta a la capacidad de los bronquios para eliminar secreciones, lo que provoca acumulación de moco, inflamación persistente e infecciones recurrentes. Su diagnóstico se realiza mediante tomografía computarizada. Se asocian a peor pronóstico y mayor frecuencia de agudizaciones. Tratamiento según guías específicas.
7. **Hipertensión pulmonar precapilar (HTPp):** la HTPp es un tipo de hipertensión pulmonar caracterizada por un aumento anómalo de la presión en las arterias pulmonares **antes del lecho capilar pulmonar**. Esto ocurre debido a alteraciones estructurales o funcionales en las arterias pulmonares que dificultan el flujo sanguíneo desde el ventrículo derecho del corazón hacia los pulmones, incrementando la resistencia vascular pulmonar. Se diagnostica mediante criterios determinados mediante cateterismo: presión media en la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 20 mmHg con presión de enclavamiento pulmonar (o presión capilar pulmonar) ≤ 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar > 2 unidades Wood. También se puede sospechar en el contexto de la EPOC por distintos parámetros ecocardiográficos y bioquímicos (péptido natriurético). La hipertensión pulmonar, modifica la historia natural de la EPOC, aumentando la mortalidad de los pacientes que la padecen. Además el tratamiento de este rasgo mediante el uso de diuréticos puede servir para mejorar la sintomatología de la enfermedad. La presencia de HTPp implica

que se pauten oxigenoterapia crónica domiciliaria de manera más temprana, lo que ha demostrado disminuir la mortalidad de estos pacientes.

8. **Insuficiencia respiratoria crónica:** es un rasgo tratable muy importante en la EPOC debido a sus implicaciones pronósticas (aumento de la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria). Debe estudiarse mediante gasometría arterial. En este sentido, los pacientes con hipoxemia en reposo serán tratados con oxigenoterapia respiratoria si cumplen los siguientes requisitos: $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg (7,3 kPa) o saturación de oxígeno (SpO_2) $\leq 88\%$ en aire ambiente. PaO_2 entre 56-59 mmHg (7,4-7,9 kPa) o $\text{SpO}_2 \leq 89\%$ en aire ambiente si hay evidencia de daño por hipoxia, como: hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale*), o policitemia (hematocrito $> 55\%$). La insuficiencia respiratoria hipercápnica también tiene implicaciones pronósticas (aumento de ingresos y mortalidad) y terapéuticas (inicio de terapia con ventilación mecánica no invasiva).
9. **Caquexia:** la caquexia es un síndrome metabólico caracterizado por la pérdida grave y progresiva de peso corporal, acompañada de reducción de la masa muscular esquelética y, en menor medida, de la masa grasa.
En GesEPOC se propone utilizar como marcador de caquexia un IMC ≤ 20 kg/m². La caquexia se ha asociado a mayor riesgo de hospitalización y reingreso. Para conseguir un mejor control de este rasgo tratable se proponen distintas medidas como suplementos nutricionales, dieta y actividad física.

Rasgos relacionados con las agudizaciones

GesEPOC define el síndrome de agudización de la EPOC (SAE)^[3] como un episodio de inestabilidad clínica en pacientes con EPOC. Este episodio se caracteriza por un empeoramiento agudo y significativo de los síntomas respiratorios en comparación con la situación basal del paciente. Este deterioro puede ser consecuencia de un agravamiento de la limitación al flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente producido por distintos factores. Las agudizaciones de la EPOC constituyen episodios clínicos graves que empeoran el pronóstico y la calidad de vida del paciente. Identificar los rasgos tratables en el contexto de las agudizaciones es clave para instaurar un tratamiento dirigido y prevenir recurrencias. Dentro del propio documento de manejo de la SAE, GesEPOC define una serie de rasgos tratables que deben ser evaluados de

cara a tomar decisiones terapéuticas. Estos rasgos se categorizan según su naturaleza (endotípicos, funcionales, de imagen y conductuales/estilo de vida) y sus tratamientos asociados. A continuación, se resumen los principales puntos:

1. **Rasgos tratables endotípicos:** los rasgos endotípicos se refieren a características biológicas o fisiológicas internas de los pacientes con síndrome de agudización de la EPOC (SAE), que están relacionadas con procesos subyacentes específicos que pueden identificarse mediante biomarcadores y tratarse de manera dirigida. Estos rasgos están directamente vinculados a mecanismos patológicos fundamentales y ofrecen la posibilidad de un tratamiento personalizado. Los rasgos endotípicos de la SAE según GesEPOC son:

- **Infección bacteriana:** indicada por el cambio en el color del esputo (esputo purulento) o proteína C reactiva (PCR $\geq$ 20 mg/L). Este rasgo implicaría el uso de antibióticos como tratamiento para resolver la SAE.
- **Inflamación T2:** detectada mediante eosinofilia periférica ($\geq$ 300 células/mm³). GesEPOC propone tratar a los pacientes que tengan una agudización con inflamación T2 con corticoterapia sistémica.
- **Disfunción ventricular:** serían agudizaciones de pacientes con EPOC que ocurren por una causa cardíaca fundamentalmente. Se identifica por niveles elevados de NT-proBNP (además se puede detectar mediante técnicas de imagen como la ecocardiografía). GesEPOC recomienda como tratamiento el uso de diuréticos, betabloqueantes, ARA-II o IECA.
- **Isquemia miocárdica:** evidenciada por troponina elevada. Su tratamiento sería el manejo de un síndrome coronario agudo mediante el uso de fármacos como los antiagregantes y betabloqueantes y mediante técnicas realizadas por cateterismo cardíaco.

2. **Rasgos tratables funcionales:** los rasgos tratables funcionales se refieren a alteraciones fisiológicas agudas observadas durante una agudización de la EPOC (SAE) que impactan la función respiratoria del paciente. Estos rasgos están relacionados con fallos en el intercambio de gases y en la ventilación pulmonar, y requieren intervenciones terapéuticas específicas para estabilizar al paciente y mejorar su pronóstico.

Los autores de GesEPOC solo consideran rasgos tratables funcionales los valores gasométricos relacionados con el intercambio gaseoso:

- **Insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica:** pacientes que presentan una PaO₂ < 60 mmHg. Precisan de tratamiento agudo con oxigenoterapia.
- **Insuficiencia respiratoria hipercápnica:** pacientes con PaCO₂ > 45 mmHg, deben evitar sedantes.
- **Acidosis respiratoria:** pacientes con pH < 7,35 deben ser evaluados para tratamiento con ventilación no invasiva en casos graves.

3. **Rasgos tratables de imagen:** se refieren a las alteraciones estructurales o fisiopatológicas identificadas mediante estudios de imagen, como la radiografía de tórax o la tomografía computarizada (TC), en pacientes con síndrome de agudización de la EPOC (SAE). Estos rasgos ayudan a detectar condiciones coexistentes que agravan el SAE y requieren intervenciones específicas. Son los siguientes:

- **Neumonía:** tratada con antibióticos.
- **Embolia pulmonar:** manejada con anticoagulación.
- **Hipertensión pulmonar:** requiere evaluación para oxigenoterapia.
- **Bronquiectasias y bronquiolitis infecciosa:** manejo antibiótico en situaciones específicas.

4. **Rasgos tratables conductuales y de estilo de vida:** se refieren a factores relacionados con el comportamiento, las rutinas diarias y las circunstancias sociales del paciente con síndrome de agudización de la EPOC (SAE). Estos rasgos afectan la adherencia al tratamiento y el control general de la enfermedad. GesEPOC considera los siguientes rasgos tratables conductuales y de estilo de vida:

- **Baja adherencia terapéutica:** detectada mediante cuestionarios como el TAI. Se trata de un rasgo fácilmente identificable pero que requiere de educación sanitaria para conseguir controlarlo.
- **Técnica inhalatoria incorrecta:** identificada con revisiones de la técnica inhalatoria. Es esencial la evaluación de la técnica inhalatoria en los pacientes respiratorios crónicos de forma sistematizada. El entrenamiento en el uso de inhaladores sería la medida propuesta para manejar este rasgo tratable.

- **Problemática social:** evaluada con herramientas de dependencia como el test de Pfeiffer. Puede estar detrás de muchas agudizaciones respiratorias. Incluir a los pacientes en programas de apoyo social puede servir para controlar este rasgo tratable.

Rasgos tratables y pronóstico

Existen múltiples herramientas para evaluar el pronóstico de la EPOC^[4], algunas de ellas como el BODE^[5] se utilizan de manera muy extendida en la práctica clínica incluso para determinar qué pacientes pueden ser incluidos en lista de espera para tratamientos como el trasplante de pulmón. Sin embargo, el pronóstico de la EPOC es complejo debido a su heterogeneidad, existen diversos factores que alteran tanto la clínica como el pronóstico vital de los pacientes con EPOC. La aproximación al tratamiento de la EPOC mediante la utilización de rasgos tratables permite estratificar a los pacientes atendiendo a matices muy diversos que permiten establecer un pronóstico más certero. Sin embargo, el campo de los rasgos tratables debe ser objeto de evolución continua que permita establecer una serie de pruebas simples pero precisas en el manejo de la EPOC.

Pasos futuros en los rasgos tratables de la EPOC

Los rasgos tratables son una forma novedosa de aproximarse al manejo de la EPOC, sin embargo existen diversos puntos a mejorar para que se puedan implementar de forma extensa en la práctica clínica. Atendiendo a las recomendaciones de GesEPOC, para realizar un estudio pormenorizado de los rasgos tratables de los pacientes con EPOC se deberían hacer las siguientes pruebas: TC torácica, ecocardiografía, gasometría arterial, analítica completa, escala de disnea, espirometría, difusión y pletismografía. Algunas de estas pruebas son complejas de realizar y de evaluar, además las medidas terapéuticas que implican pueden no ser accesibles (por ejemplo la reducción de volumen). Además existen otros rasgos tratables “emergentes” que GesEPOC no tiene en cuenta a pesar de contar con evidencia científica importante en la EPOC:

- 1) La disfagia es un factor muy prevalente entre pacientes con EPOC que impacta directamente

en las agudizaciones de la EPOC^[6] y que puede ser modificado.

- 2) Aspectos psicológicos y psiquiátricos impactan especialmente en la calidad de vida de los pacientes con EPOC, y determinados tratamientos psicológicos y fármacos pueden ayudar a que estos pacientes estén mejor controlados^[7].
- 3) Determinados aspectos nutricionales pueden influir de forma negativa en la progresión de la EPOC (por ejemplo el déficit de hierro o la hipovitaminosis D)^[8,9] y de nuevo son factores fácilmente evaluables y modificables.

Algunos rasgos tratables pueden requerir de una evaluación aún más compleja para llegar a un diagnóstico concreto, por ejemplo, la caquexia se puede definir de formas muy diversas y existen técnicas sencillas que permiten establecer un diagnóstico más preciso sobre la desnutrición que utilizar exclusivamente el índice de masa corporal. Además existen distintas moléculas que se pueden determinar en sangre periférica y pueden ayudar a establecer un mejor pronóstico en nuestros pacientes (por ejemplo las moléculas relacionadas con la disfunción mitocondrial)^[10]. Es decir, existen muchos rasgos tratables sobre los que hay que concienciar a los profesionales que manejan la EPOC, y muchos son enormemente prevalentes y fáciles de medir, más allá de los que recomienda GesEPOC.

Otro aspecto muy relevante y complicado es el manejo de los rasgos tratables en las agudizaciones. Los rasgos tratables para las agudizaciones que propone GesEPOC, especialmente los relacionados con los endotipos, pueden ser fuente de controversia.

A pesar de que en la actualidad la definición de SAE incluye a los pacientes con EPOC que presentan un empeoramiento agudo y significativo de los síntomas respiratorios en comparación con la situación basal del paciente, muchos de los clínicos que manejan pacientes con EPOC solo consideran agudizaciones de la EPOC las de causa infecciosa y las producidas por la inflamación T2. Más que considerar un endotipo distinto las agudizaciones por disfunción ventricular, por isquemia miocárdica, o por tromboembolismo pulmonar, la mayor parte de los clínicos considera estas enfermedades como entidades independientes de la EPOC, por lo que el deterioro clínico secundario a estas patologías no sería considerado una SAE sino enfermedades concomitantes agudas que aparecen en pacientes con EPOC. Por tanto, a pesar de contar ya con una aproximación muy bien definida y de gran utilidad, aún existen importantes controversias en el uso de los rasgos tratables de la EPOC.

Conclusiones

El enfoque basado en rasgos tratables representa un avance significativo en el manejo personalizado de la EPOC. La implementación de este modelo en la práctica clínica permite una mejor estratificación del riesgo, un tratamiento dirigido y una mejora en los resultados clínicos. No obstante, se requiere mayor investigación para implementar nuevos rasgos tratables y optimizar su aplicación.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Agustí A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, Humbert M, Jones P, Gibson PG, Vestbo J, Beasley R, Pavord ID. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):410-9. doi: 10.1183/13993003.01359-2015. PMID: 26828055.
- [2] Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, Cosío BG, Casanova C, López-Campos JL, Riesco JA, Simonet P, Rigau D, Soriano JB, Ancochea J, Soler-Cataluña JJ. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2022 Jan;58(1):69-81. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33840553.
- [3] Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Campos JL, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Riesco JA, Simonet P, Rigau D, Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M; en representación del grupo de trabajo de GesEPOC 2021. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2022 Feb;58(2):159-170. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.05.011. Epub 2021 May 26. PMID: 34172340.
- [4] Sferrazza Papa GF, Battaglia S, Solidoro P. Novelty in COPD prognosis: evolution of survival indexes. *Minerva Med*. 2015 Apr;106(2 Suppl 2):9-16. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25902376.
- [5] Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005-12. doi: 10.1056/NEJMoa021322. PMID: 14999112.
- [6] Lin TF, Shune S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Dysphagia: A Synergistic Review. *Geriatrics (Basel)*. 2020 Aug 24;5(3):45. doi: 10.3390/geriatrics5030045. PMID: 32847110; PMCID: PMC7554843.
- [7] Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev*. 2014 Sep;23(133):345-9. doi: 10.1183/09059180.00007813. PMID: 25176970; PMCID: PMC4523084.
- [8] Boutou AK, Polkey MI, Hopkinson NS. Non-anaemic iron deficiency in COPD: a potential therapeutic target? *Respirology*. 2015 Oct;20(7):1004-5. doi: 10.1111/resp.12616. Epub 2015 Aug 26. Erratum in: *Respirology*. 2016 Jan;21(1):196. doi: 10.1111/resp.12711. PMID: 26346233.
- [9] Amado CA, Muñoz P, García-Unzueta M, Agüero J, Tello S, Fueyo P, Vega C, Lavín BA, Guerra RA, Casanova C. High parathyroid hormone predicts exacerbations in COPD patients with hypovitaminosis D. *Respir Med*. 2021 Jun;182:106416. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106416. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33894440.
- [10] Amado CA, Martín-Audera P, Agüero J, Lavín BA, Guerra AR, Muñoz P, Berja A, Casanova C, García-Unzueta M. Associations between serum mitokine levels and outcomes in stable COPD: an observational prospective study. *Sci Rep*. 2022 Oct 15;12(1):17315. doi: 10.1038/s41598-022-21757-5. PMID: 36243733; PMCID: PMC9569360.

Tratamientos farmacológicos del tabaquismo

CARLOS A. JIMÉNEZ RUIZ

RESUMEN

Se presenta el tabaquismo como enfermedad adictiva crónica. Se establecen los diferentes mecanismos neurofisiológicos que explican el desarrollo de adicción por la nicotina que padecen los fumadores. Se especifica que el tratamiento más eficaz para ayudar a dejar de fumar es la combinación entre asesoramiento psicológico y tratamiento farmacológico. Se muestran los diferentes fármacos que han demostrado ser eficaces y seguros para ayudar a dejar de fumar: terapia sustitutiva con nicotina, bupropión, vareniclina y citisiniclina. Se explica el mecanismo de acción, los datos de eficacia y seguridad de cada uno de estos fármacos. Se estudia en mayor profundidad citisiniclina como fármaco para dejar de fumar de más reciente aparición en nuestro país.

Palabras Clave: tratamiento farmacológico del tabaquismo, citisiniclina, vareniclina, terapia sustitutiva con nicotina, bupropión, eficacia, seguridad de uso.

Carlos A. Jiménez Ruiz

Doctor en Medicina. Neumólogo.
Experto en Tabaquismo.

victorina@separ.es

Introducción

El tabaquismo es una enfermedad adictiva, crónica y recidivante que en más del 80% de los casos se inicia antes de los 20 años de edad, que se mantiene merced a la dependencia que produce la nicotina y cuyas principales manifestaciones clínicas son: trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios y aparición de tumores en diversas localizaciones. Tiene una alta prevalencia que varía en los diferentes países de acuerdo a criterios sociales, económicos y culturales. Es la primera causa de muerte en los países desarrollados^[1]. De esta definición es relevante destacar el aspecto relacionado con el carácter adictivo de la enfermedad.

Bases neurofisiológicas de la adicción por la nicotina

La nicotina ejerce su acción sobre receptores acetilcolinérgicos situados en las membranas de neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo. La nicotina actúa sobre estos receptores y puede activarlos o bloquearlos de manera más eficiente que la acetilcolina. Los receptores nicotínicos están constituidos por cinco cadenas polipeptídicas. Los receptores nicotínicos más numerosos están formados por dos cadenas $\alpha 4$ y tres cadenas $\beta 2$. Hoy en día sabemos que la estimulación de estos receptores por parte de la nicotina conduce a un incremento de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Esta respuesta es la causante de la sensación de recompensa que tienen los fumadores cuando utilizan esta droga y explica el porqué de su autoadministración. Cuando un fumador después de un corto período de abstinencia (la debida al descanso nocturno, por ejemplo) da una calada a un cigarrillo e inhala una cantidad de nicotina, ésta ocupa aproximadamente el 50% de los receptores nicotínicos presentes en sus neuronas. Esto supone que los fumadores tengan la totalidad de sus receptores nicotínicos cubiertos después del consumo de los primeros cigarrillos del día. No obstante, a pesar de esto, ellos continúan fumando. La presencia de nicotina, aun y cuando todos los receptores nicotínicos estén ocupados, conduce al incremento de receptores en las neuronas del fumador (fenómeno conocido con el nombre de *up-regulation*) y esto causa: dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia^[2].

Por otro lado, se ha demostrado que la autoadministración de nicotina se facilita y se potencia cuando el suministro de la droga se asocia con estímulos exter-

nos. Además, algunos investigadores han encontrado que en el humo del tabaco hay ciertas sustancias con propiedades estimulantes de receptores sensoriales orofaríngeos que también desempeñan un papel importante en el mantenimiento del consumo del tabaco. Luego, los estímulos externos asociados con el consumo de nicotina y la acción de estas sustancias estimulantes de receptores orofaríngeos también contribuyen al mantenimiento del consumo de la droga^[2].

Podemos concluir que la administración de nicotina mediante el consumo del cigarrillo produce lesiones orgánicas en las neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo: incremento en el número y función de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$. Estas lesiones convierten al fumador en dependiente por la nicotina. La dependencia por la nicotina produce alteraciones físicas y psíquicas en el fumador (síndrome de abstinencia)^[1,2].

Teniendo en cuenta todos estos datos, se debe considerar que el consumo del tabaco es causante de dos tipos de dependencias en el fumador: la dependencia física por la nicotina (que se explica por todos los mecanismos comentados más arriba) y la dependencia psicosocial por el consumo de tabaco (que habla de todos los factores del ámbito psicológico y social que también contribuyen a la adicción).

Es por esto, por lo que el tratamiento que se debe proporcionar a todo fumador que realiza un serio intento de abandono es la combinación de apoyo psicológico para combatir la dependencia psíquica que los fumadores tienen por el tabaco, más tratamiento farmacológico para combatir la dependencia física que tienen por la nicotina^[1].

Hasta el momento actual se han descrito cuatro fármacos que ayudan a los fumadores a dejar de serlo: terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropión, vareniclina y citisiniclina. Todos ellos han demostrado ser eficaces y seguros en los diferentes ensayos clínicos y metaanálisis y existe la mayor evidencia científica para que sean utilizados en un intento de abandono^[2,3].

Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN)

TSN se define como la administración de nicotina por una vía diferente a la del consumo de cigarrillos, en una cantidad suficiente como para atenuar los síntomas del síndrome de abstinencia y al mismo tiempo insuficiente como para generar dependencia. En esta

definición debemos aclarar que, con cualquiera de las formas de TSN, la concentración plasmática de nicotina nunca alcanza los niveles que se obtienen cuando se fuma un cigarrillo y, en todo caso, sí serán valores que superarán los 5 ng/ml^[4].

La TSN es un tratamiento del tabaquismo que ha demostrado su eficacia en multitud de ensayos clínicos y metaanálisis. El último de ellos analizó 133 estudios que incluyeron a 64.640 sujetos en los que se comparaba TSN contra placebo o con grupos de sujetos que no habían recibido TSN^[5]. Los resultados mostraron: a) el riesgo relativo (RR) de abstinencia para cualquier tipo de TSN en comparación con el control fue de 1,55 (1,49-1,61); b) el RR de abstinencia para los chicles de nicotina fue de 1,49 (1,40-1,60) en 56 ensayos clínicos, con 22.581 pacientes; c) el RR de abstinencia para los parches de nicotina fue de 1,64 (1,53-1,75) en 51 ensayos clínicos con 25.754 pacientes; d) el RR de abstinencia para los comprimidos de nicotina fue de 1,52 (1,32-1,74) en ocho ensayos clínicos con 4.439 pacientes, y e) el RR de abstinencia para el *spray* bucal de nicotina fue de 2,48 en un único estudio con 479 fumadores^[5].

En otro metaanálisis en el que se estudió la eficacia de diferentes dosis y diferentes combinaciones de TSN, se concluyó que: a) existe alta evidencia de que utilizar la combinación de diferentes formas de TSN (formas de eliminación rápida como chicle, comprimido o *spray*, más parche) es más eficaz que el uso de formas simples, RR 1,25 (1,15-1,36) en 14 ensayos clínicos con 11.356 participantes; b) que el uso de chicles de 4 mg es más eficaz que el de 2 mg, RR 1,43 (1,12-1,83) en cinco ensayos clínicos con 856 participantes; c) existe moderada evidencia que indica que los parches de 24 horas de 42/44 mg son tan efectivos como los de 21/22 mg, RR 1,09 (0,93-1,29) en cinco estudios con 1.655 participantes; d) existe moderada evidencia que indica que los parches de 16 horas y 25 mg son más eficaces que los de 15 mg, RR 1,19 (1,00-1,41) en tres estudios con 3.446 participantes; e) existe moderada evidencia que sugiere que el uso de TSN antes del día de abstinencia incrementa la eficacia de la misma, RR 1,25 (1,08-1,44) en nueve estudios con 4.395 participantes, y f) existe alta evidencia de que la eficacia de utilizar cualquier forma de absorción rápida de nicotina (chicles, comprimidos o *spray*) es similar a la de los parches de nicotina, RR 0,90 (0,77-1,05) en ocho estudios con 3.319 participantes^[6].

Por otro lado, existe evidencia de que TSN es un tratamiento del tabaquismo que ha mostrado su seguridad de uso, y que produce algunos efectos adversos de leve intensidad y de escasa frecuencia^[5,6].



Bupropión

Bupropión es un polvo blanco amargo que se expende en forma de comprimidos de liberación sostenida que contienen 150 mg de sustancia activa. Se sabe que actúa a nivel del núcleo *accumbens* inhibiendo la recaptación neuronal de dopamina; este efecto explicaría la reducción del *craving* que los fumadores experimentan cuando lo utilizan. También inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina en el núcleo *caeruleus*, consiguiendo con ello una reducción significativa de la intensidad de los síntomas del síndrome de abstinencia a la nicotina^[7].

Los datos de eficacia de bupropión encontrados en el más reciente metaanálisis de la Cochrane muestran que: a) bupropión es más eficaz que placebo, RR 1,64 (1,52-1,77) en 45 estudios con 17.866 participantes; b) bupropión es menos eficaz que un agonista parcial del receptor nicotínico como la vareniclina, RR 0,71 (0,64-0,79) en seis estudios con 6.286 participantes; c) bupropión es tan eficaz como los parches de nicotina, RR 0,99 (0,91-1,07) en 10 estudios con 8.230 fumadores y d) que existe insuficiente evidencia para establecer que la combinación de bupropión y de TSN es más eficaz que la TSN sola, RR 1,19 (0,94-1,51) en 12 estudios con 3.487 participantes^[8].

Igualmente, se ha encontrado que bupropión es una medicación segura para ayudar a dejar de fumar. No obstante, produce algunos efectos adversos que conviene tener presentes, entre ellos insomnio, irritabilidad, cefalea, ansiedad y sequedad de boca se destacan

como los más frecuentes. Además, el número de abandonos del tratamiento por el padecimiento de efectos adversos fue más elevado en el grupo activo que en el placebo, RR 1,37 (1,21-1,56) en 25 estudios con 12.350 pacientes. No obstante, es de destacar que el número de efectos adversos graves no fue superior en el grupo activo con respecto al placebo, RR 1,16 (0,90-1,48) en 21 estudios con 10.625 fumadores^[8].

Vareniclina

Vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ que ha demostrado ser eficaz y seguro para ayudar a dejar de fumar^[9].

En los últimos años se han llevado a cabo dos grandes ensayos clínicos para analizar la eficacia y la seguridad de uso de vareniclina: el estudio EAGLES y el estudio CATS^[10,11].

El ensayo clínico EAGLES fue un estudio aleatorizado, doble ciego, con triple enmascaramiento, controlado con placebo y con tratamiento activo (parches de nicotina a dosis de 21 mg/día con reducción progresiva a lo largo de 12 semanas) que comparaba la eficacia y la seguridad de uso de esa medicación y del placebo contra la de vareniclina a dosis de 1 mg dos veces al día durante 12 semanas y la de bupropión a dosis de 150 mg dos veces al día durante 12 semanas. Participaron un total de 8.144 sujetos. Todos los participantes estaban motivados para hacer un serio intento de abandono y fueron aleatorizados a ser incluidos en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento en una proporción 1:1:1:1. Todos los sujetos fueron seguidos durante un periodo de 6 meses. Se analizaron dos tipos de resultados. El resultado principal midió la incidencia de aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos moderados y graves a lo largo del periodo de tratamiento (tres primeros meses) y del periodo de seguimiento (del cuarto al sexto mes) en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento. El resultado secundario midió las tasas de abstinencia de la 9ª a la 12ª semanas y de la 9ª a la 24ª semanas para cada uno de los cuatro grupos de tratamiento^[10].

El estudio CATS fue un estudio de extensión del EAGLES, los pacientes fueron seguidos hasta doce meses después del inicio del tratamiento, en el cual se analizaron dos tipos de resultados. El resultado principal fue el tiempo para el desarrollo de un efecto adverso cardiovascular grave (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal) durante el periodo de tratamiento. El resultado secundario

fue la aparición de alguno de esos efectos adversos cardiovasculares graves u otros efectos adversos cardiovasculares de menor gravedad (aparición de enfermedad vascular periférica o empeoramiento de la ya existente que requiera de intervención, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable)^[11].

A la vista de los resultados del estudio EAGLES y del estudio CATS se demostró que: a) vareniclina, parches de nicotina y bupropión eran seguros para ayudar a dejar de fumar; b) vareniclina, parches de nicotina y bupropión eran eficaces para ayudar a dejar de fumar; c) vareniclina era más eficaz que parches de nicotina; d) vareniclina era más eficaz que bupropión; e) bupropión era tan eficaz como los parches de nicotina para ayudar a dejar de fumar; y f) parches de nicotina, bupropión y vareniclina no producían efectos adversos cardiovasculares graves ni durante el periodo de tratamiento ni un año después del seguimiento^[11].

Citisiniclina

Citisiniclina es un alcaloide que se origina en las semillas de algunas plantas pertenecientes al género *Leguminosae* (*Fabaceae*). Se extrae de las especies *Laburnum* y *Sophora*^[12]. Desde hace más de 50 años se viene utilizando como fármaco para ayudar a dejar de fumar en algunos países de Europa Central y del Este y algunos de Asia Central^[13]. En los países occidentales, este compuesto está siendo utilizado como tratamiento del tabaquismo en los últimos diez años, después de haber sido estudiadas su eficacia y seguridad de uso mediante ensayos clínicos controlados. Recientemente citisiniclina ha sido aprobado en España como nuevo fármaco de prescripción, y financiado por el Sistema Nacional de Salud, para el tratamiento del tabaquismo.

Mecanismo de acción

La fórmula química de citisiniclina es similar a la de la nicotina. Citisiniclina es un agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$. Su actividad como agonista parcial del receptor nicotínico le lleva a tener dos efectos sobre el mismo. Por un lado, es capaz de activarlo (acción agonista) y por otro es capaz de bloquearlo (acción antagonista)^[9,14]. Debido a su acción agonista parcial, citisiniclina puede activar el receptor nicotínico y facilitar la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, aunque en menor cantidad que la que se libera en el caso de ser activado por la nicotina,

pero la activación es suficiente para que disminuyan los síntomas del síndrome de abstinencia en el fumador que está dejando de fumar. Pero, por otro lado, su acción antagonista facilita que el receptor quede bloqueado por la medicación y eso hace que no pueda ser activado por una nueva dosis de nicotina. Este hecho es muy relevante como facilitador del abandono del consumo de tabaco. Basta con imaginar a un fumador que estuviese dejando de fumar y estuviese utilizando citisiniclina, el fármaco estaría bloqueando sus receptores nicotínicos y ello serviría para que, en el caso de que tuviese una recaída, de esas recaídas puntuales que tan frecuentemente tienen los fumadores cuando están dejando de fumar, la nicotina que inhalase no pudiese activar el receptor nicotínico porque estaría bloqueado por la citisiniclina. De esa forma el sujeto no sentiría el placer de fumar ya que no se liberaría dopamina, y eso le facilitaría no volver a tener otra recaída y eso le ayudaría a dejar de fumar definitivamente^[14].

Dosificación

Citisiniclina se expende en forma de comprimidos cada uno de los cuales contiene 1,5 mg de principio activo. Citisiniclina se ha mostrado eficaz y segura para ayudar a dejar de fumar durante un periodo de 25 días administrando los comprimidos en la siguiente pauta: los días 1 al 3 el sujeto tomará 1 comprimido cada dos horas hasta un máximo de 6 tabletas diarias; los días 4 al 12 tomará 1 comprimido cada 2,5 horas hasta un máximo de 5 tabletas al día; los días 13 al 16 tomará 1 comprimido cada 3 horas hasta un máximo de 4 tabletas diarias; los días 17 a 20 tomará 1 comprimido cada 5 horas hasta un máximo de 3 tabletas al día y los días 21 a 25 tomará 1 comprimido cada 6 horas hasta un máximo de 2 tabletas cada día. El sujeto debe dejar de fumar el quinto día después de iniciar tratamiento^[15,16]. Ver tabla I.

Datos de eficacia y seguridad de uso de citisiniclina

West *et al.* en un ensayo clínico controlado con placebo incluyó a 740 pacientes: 370 los aleatorizó a grupo placebo y 370 fueron tratados con citisiniclina a dosis estándar. La abstinencia a los 6 meses fue del 10% en el grupo de pacientes tratados con el fármaco del 3,5% en los tratados con placebo. La abstinencia a los 12 meses fue del 8,4% y del 2,5%, respectivamente (diferencia 6,0 puntos porcentuales; IC 95%: 2,7 a 9,2; P = 0,001)^[16]. Por otro lado, se encontró que el porcentaje de abandono o reducción de dosis por la aparición de efectos adversos fue del 6,2% en el grupo de citisiniclina frente al 4,6% en el placebo, RR 1,3 (IC 95%: 0,7-2,5)^[16].

Dos metaanálisis también demostraron superioridad y seguridad de uso de citisiniclina con respecto a placebo. Uno el de Hajek *et al.* incluyó 7 ensayos clínicos con 4.020 pacientes, demostrando RR: 1,59 (1,43-1,75)^[17]. El de Tutka *et al.* incluyó ocho estudios clínicos y muestra que citisiniclina es una medicación eficaz, aumentando la probabilidad de dejar de fumar hasta un 74% en comparación con placebo, RR de 1,74 (IC 95%: 1,38-2,19). Cuando el metaanálisis solo incluyó los estudios que habían verificado las tasas de abstinencia mediante cooximetría las cifras fueron aún mejores, aunque con intervalo de confianza más amplio, RR: 3,33 (1,53 a 7,23) frente a 1,53 (1,29 a 1,83)^[18].

El más reciente metaanálisis Cochrane ha demostrado eficacia y seguridad de citisiniclina para ayudar a dejar de fumar. Esta revisión incluyó 4 ensayos clínicos en los que participaron 4.623 pacientes que utilizaron la medicación a dosis estándar. Se encontró que este fármaco era superior en eficacia al placebo (RR 1,30, IC 95% 1,15 - 1,47; I² = 83%), y sin diferencias significativas en efectos adversos (RR 1,04, IC 95% 0,78 - 1,37; 3 estudios, 3.781 participantes)^[19].

Tabla I.
Dosificación de citisiniclina

Días de tratamiento	Dosis recomendada	Dosis diaria máxima
Del 1.º al 3.º día	1 comprimido cada 2 horas	6 comprimidos
Del 4.º al 12.º día	1 comprimido cada 2,5 horas	5 comprimidos
Del 13.º al 16.º día	1 comprimido cada 3 horas	4 comprimidos
Del 17.º al 20.º día	1 comprimido cada 5 horas	3 comprimidos
Del 21.º al 25.º día	1-2 comprimidos al día	Hasta 2 comprimidos

Citisiniclina es un tratamiento que muestra un amplio perfil de seguridad. Los efectos adversos atribuibles a la utilización del fármaco, a dosis estándar, son leves y poco frecuentes. Aquellos que se observan con mayor frecuencia son efectos adversos gastrointestinales: boca seca, náuseas, dispepsia y dolor abdominal. La frecuencia de aparición de estos efectos adversos en dos ensayos clínicos controlados fue del 3,4% en el grupo de citisiniclina frente al 3,5% en el grupo placebo en el estudio de Vinnikov *et al.*^[20]; y del 13,8% en el grupo de citisiniclina frente al 8,1% en el de placebo en el estudio de West y cols. (diferencia, 5,7 puntos porcentuales; IC 95%: 1,2 a 10,2)^[16]. El metaanálisis de Hajek y cols. mostró que los pacientes en el grupo de citisiniclina referían más efectos adversos gastrointestinales que los del placebo, RR 1,76 (IC 95%: 1,28 a 2,42)^[17]. Es importante destacar que en los diferentes ensayos clínicos y metaanálisis realizados no se ha encontrado diferencias significativas entre citisiniclina y placebo en cuanto a la producción de efectos adversos graves^[16-20]. Es de destacar la escasa frecuencia con que citisiniclina produce efectos adversos gastrointestinales. Nunca se supera el 15% de los casos y cuando aparecen son de baja intensidad y se suelen autolimitar en el tiempo. Ello es debido a que citisiniclina tiene baja afinidad por los receptores 5-HT_{3A}^[21].

Por otro lado, un dato muy revelador sobre seguridad de uso de citisiniclina es el proporcionado por los datos de farmacovigilancia en Polonia. En este país, el fármaco se utiliza como tratamiento para dejar de fumar desde hace más de 50 años y ha sido utilizado por más de siete millones de fumadores. El análisis de los datos muestra que no se ha identificado ningún efecto adverso grave o que causase riesgo para la vida^[22].

Contraindicaciones

Citisiniclina es un fármaco con escasas contraindicaciones. Su eliminación casi al 100% por vía renal sin metabolizarse en hígado abre la posibilidad de que pueda ser utilizado sin problemas en combinación con otros fármacos que utilizan la vía hepática para metabolizarse. Solo debe ser utilizado con prudencia en sujetos que padezcan insuficiencia renal grave no controlada^[18].

Aunque citisiniclina no ha mostrado provocar efectos adversos cardiovasculares ni psiquiátricos, también es cierto que no tenemos datos científicos sobre su seguridad de uso en pacientes con estas patologías. Por ello, se recomienda utilizarla con prudencia en esos casos^[16-20]. En un reciente estudio en el que un

grupo de pacientes con síndrome coronario agudo fueron tratados para dejar de fumar con citisiniclina 30 días después del episodio cardiovascular, no hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos adversos en el grupo de sujetos que utilizaron citisiniclina con respecto a la de aquellos que no usaron medicación (17,7 frente al 21%; $P = 0,67$)^[23].

Estudios sobre prolongación del uso de citisiniclina

Diferentes estudios han analizado la prolongación del uso de citisiniclina más allá de los 25 días de tratamiento que se preconiza de forma estándar^[24-27]. En todos ellos se ha encontrado que la prolongación del uso de citisiniclina más allá de 25 días se acompaña de un significativo incremento de la eficacia del fármaco, manteniendo excelentes niveles de seguridad^[24-27].

El estudio más destacable es el de Rigotti *et al.*^[27] un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se han comparado dos tipos diferentes de duración de tratamiento con citisiniclina (6 o 12 semanas) frente a placebo, con seguimiento de hasta 24 semanas. Participaron un total de 810 fumadores diarios que querían dejar de fumar. Los sujetos fueron aleatorizados (1:1:1) a citisiniclina, 3 mg, 3 veces al día durante 12 semanas ($n = 270$); citisiniclina, 3 mg, 3 veces al día durante 6 semanas y luego placebo 3 veces al día durante 6 semanas ($n = 269$); o placebo 3 veces al día durante 12 semanas ($n = 271$). Para el ciclo de 6 semanas de citisiniclina, las tasas de abstinencia continua fueron del 25,3% frente al 4,4% durante las semanas 3 a 6 (*odds ratio* [OR], 8,0 [IC 95%, 3,9-16,3]; $P < 0,001$) y del 21,1% frente al 4,8% durante las semanas 9 a 24 (OR, 5,3 [IC 95%, 2,8-11,1]; $P < 0,001$). Para el ciclo de 12 semanas de tratamiento con citisiniclina, las tasas de abstinencia continua fueron 32,6% frente a 7,0% durante las semanas 9 a 12 (OR, 6,3 [IC 95%, 3,7-11,6]; $P < 0,001$) y 21,1% frente a 4,8% durante las semanas 9 a 24 (OR, 5,3 [IC 95%, 2,8-11,1]; $P < 0,001$). Las náuseas, los sueños anormales y el insomnio se produjeron en menos del 10% de cada grupo. Dieciséis participantes (2,9%) interrumpieron la citisiniclina debido a un efecto adverso.

No se produjeron efectos adversos graves relacionados con el fármaco^[27]. Los resultados de este estudio sugieren que la prolongación del uso de citisiniclina durante más de 25 días se acompaña de un incremento significativo de la eficacia del fármaco.

Estudios con citisiniclina realizados en España

A pesar de que todavía es escaso el tiempo que citisiniclina está siendo utilizado en nuestro país, ya se dispone de algunos estudios que hablan de la gran versatilidad, eficacia y seguridad de uso de este fármaco en la práctica clínica diaria.

Son de destacar cuatro iniciativas científicas^[28-31]. En una de ellas se propone un protocolo clínico-asistencial para el tratamiento del tabaquismo con citisiniclina en el que se contempla el asesoramiento psicológico y el específico seguimiento que hay que ofertar a los fumadores en tratamiento con este fármaco. El protocolo que se propone está constituido por un total de ocho consultas, de las cuales una es la consulta basal y las siete restantes son consultas de revisión, de las que tres se realizan a lo largo de los 25 días en los que el sujeto está utilizando la medicación. El protocolo se centra, sobre todo, en dar pautas específicas para estas tres consultas. Las pautas asistenciales clínico-psicológicas para el resto de consultas son similares a las que se llevan a cabo en cualquier protocolo general para el tratamiento del tabaquismo^[28]. En otra publicación, se muestra un consenso de expertos sobre tratamiento farmacológico del tabaquismo en España^[29]. Pero el primer estudio clínico que se realizó en nuestro país con este fármaco ha sido el estudio DESTINA^[30], observacional, multicéntrico, en vida real, en el que se revisaron datos de las historias médicas de 105 pacientes que recibieron citisiniclina a dosis estándar para dejar de fumar. Los resultados mostraron que al final del tratamiento el 77,1% de los pacientes estaban satisfechos con el mismo, que el tratamiento fue bien tolerado, que el 31,2% de los pacientes padecieron trastornos del sueño leves como efecto adverso más frecuente, que el 82,5% de los pacientes tuvieron una buena adherencia al tratamiento, y que el 76% de los pacientes estuvieron abstinentes al final del tratamiento. Las conclusiones del estudio especificaban que citisiniclina era un fármaco eficaz y seguro para ayudar a dejar de fumar, y que aquellos que lo utilizaban se mostraban adherentes al mismo y se sentían satisfechos con su uso.

El último de los estudios que se está realizando en nuestro país con citisiniclina es el CITITABAC. Se trata de un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico que incluye a un amplio grupo de fumadores motivados para dejar de fumar valorados en doce Unidades de Tabaquismo de España. Su objetivo fundamental es valorar la efectividad y seguridad de uso de citisiniclina a corto, medio y largo plazo. El estudio se está realizando en el contexto del Programa de Inves-

tigación Integrada (PII) de Tabaquismo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Los resultados serán publicados en breve^[31].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] GEMA 5.4. Guía Española para el Manejo del Asma, versión 5.4 (2024). Ed. Luzan5. ISBN: 978-84-19832-56-6. Available from: www.gemasma.com.
- [2] Continuity of care: A systematic review and assessment of medical, economic, social and ethical aspects [Internet]. Stockholm: Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU); 2021 Aug 19.
- [3] Lytsy P, Engström S, Ekstedt M, et al. Outcomes associated with higher relational continuity in the treatment of persons with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2022 Jun 3;49:101492.
- [4] González-de Paz L, Valdesoiro-Navarrete L, Roma J, et al. Prevalence and Impact of Asthma and Allergy on Daily Life, Health Outcomes and Use of Healthcare Services in Children: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol*. 2023 Aug;59(8):481-487.
- [5] Rachas A, Lefeuvre D, Meyer L, et al. Evaluating Continuity During Transfer to Adult Care: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):e20160256.
- [6] Nanzer AM, Lawton A, D'Ancona G, Gupta A. Transitioning Asthma Care From Adolescents to Adults: Severe Asthma Series. *Chest*. 2021 Oct;160(4):1192-1199.
- [7] Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2734-2752.
- [8] Ödling M, Lagercrantz B, Goksör E, Sandelowsky H, Janson C, Kull I. Transitional care of adolescents and young adults with asthma and allergy-The healthcare professional perspective. *Allergy*. 2024 Jul;79(7):1972-1974. doi: 10.1111/all.16047. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38334163.
- [9] Ödling M, Jonsson M, Janson C, Melén E, Bergström A, Kull I. Lost in the transition from pediatric to adult healthcare? Experiences of young adults with severe asthma. *J Asthma*. 2020 Oct;57(10):1119-1127.
- [10] Rhee H, Batek L, Wallace-Farquharson T, Tumiel-Berhalter L. Are Mid to Late Adolescents with Asthma Ready for Transition of Care? A Qualitative Study. *Children (Basel)*. 2022 Oct 18;9(10):1573.
- [11] Dinç F, Yıldız D, Ercan N. The effectiveness of an education program based on healthcare transition in adolescents with asthma: A randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024 Mar;35(3):e14101.

- [12] Valverde-Molina J, Fernández-Nieto M, Torres-Borrego J, et al. Transition of Adolescents With Severe Asthma From Pediatric to Adult Care in Spain: The STAR Consensus. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023 Jun 15;33(3):179-189.
- [13] Caballero-Segura FJ, Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R. Trends in asthma hospitalizations among adults in Spain: Analysis of hospital discharge data from 2011 to 2020. *Respir Med*. 2022 Nov-Dec;204.
- [14] Jo HS, Jeong S, Kim WJ, Park S, Yu SA. Development of a Transitional Care Model Program for Patients with Pneumonia, Asthma, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: In-depth Interviews with Readmitted Patients. *J Korean Med Sci*. 2020 Nov 2;35(42):e352.
- [15] Hannah R, Chavasse RJPG, Paton JY, et al. Emergency department discharge practices for children with acute wheeze and asthma: a survey of discharge practice and review of safety netting instructions in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2024 Jun 19;109(7):536-542.
- [16] Punyadasa D, Simms-Williams N, Adderley NJ, et al. Post-hospitalisation asthma management in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2024 May 30;74(743):e355-e363.
- [17] Jones R, Hiscock H, Shanthikumar S, Lei S, Sanci L, Chen K. Exploring gaps and opportunities in primary care following an asthma hospital admission: a multisite mixed-methods study of three data sources. *Arch Dis Child*. 2023 May;108(5):385-391.
- [18] Staehr Holm F, Håkansson KEJ, Ulrik CS. Adherence with controller medication in adults with asthma - impact of hospital admission for acute exacerbation. *J Asthma*. 2022 Sep;59(9):1899-1907.
- [19] Baker JA, Moore HM, Brinton JT, Federico MJ. Comprehensive In-Patient Education Consult for Asthma Exacerbations. *Respir Care*. 2022 Jun;67(6):682-687.
- [20] Hernandez C, Tukupah AC, Mitchell HM, et al. Hospital-Level Care at Home for Patients With Acute Respiratory Disease: A Descriptive Analysis. *Chest*. 2023 Apr;163(4):891-901.
- [21] Cushen B, Madden A, Long D, et al. Integrating hospital and community care: using a community virtual ward model to deliver combined specialist and generalist care to patients with severe chronic respiratory disease in their homes. *Ir J Med Sci*. 2022 Apr;191(2):615-621.
- [22] Awli YF, Addis G. An audit of the British Thoracic Society asthma discharge care bundle in a teaching hospital. *Br J Nurs*. 2021 Jul 8;30(13):772-779.
- [23] Davis SR, Cvetkovski B, Katsoulotos GP, et al. The Path to Diagnosis of Severe Asthma-A Qualitative Exploration. *Int J Gen Med*. 2024 Aug 19;17:3601-3611.
- [24] Wireklint P, Hasselgren M, Montgomery S, et al. Factors associated with knowledge of self-management of worsening asthma in primary care patients: a cross-sectional study. *J Asthma*. 2021 Aug;58(8):1087-1095.
- [25] Carretero Gracia JA, Rodríguez Fernández F, Gómez Sáenz JT, et al. Criterios de derivación en asma: Actualización documento de consenso [Referral Criteria for Asthma: An Updated Consensus]. *Open Respir Arch*. 2021 Sep 8;3(4):100131.
- [26] Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respiratory Archives*, Volume 4, Issue 3, 2022, 100192.
- [27] Alobid Alobid I, Castillo Vizuete JA, Colas Sanz C (coords.). Guía POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Madrid: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello; 2023.
- [28] Plaza V, Blanco M, Ferreira J, et al. in representation of the Executive Committee of the Spanish Asthma Guidelines (GEMA). Highlights of the Spanish Asthma Guidelines (GEMA), Version 5.4. *Open Respir Arch*. 2024 Sep 2;6(4):100356.
- [29] O'Connell S, McCarthy VJC, Queally M, Savage E. The preferences of people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease for self-management support: A qualitative descriptive study. *J Clin Nurs*. 2021 Oct;30(19-20):2832-2841.
- [30] Mahmoud A, Mullen R, Penson PE, Morecroft C. Patient experiences of their current asthma care and their views toward providing support for patients with asthma in community pharmacy: A Qualitative study. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2024 May 22;14:100454.
- [31] Amin R, Suvarna V, Neelapala YVR, Parmar ST, Vaishali K. Use of telerehabilitation platforms for delivering patient education among patients with asthma: a scoping review. *Curr Med Res Opin*. 2024 Aug;40(8):1421-1430.
- [32] Kew KM, Cates CJ. Home telemonitoring and remote feedback between clinic visits for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 3;2016(8):CD011714.
- [33] Kinley E, Skene I, Steed E, Pinnock H, McClatchey K. Delivery of supported self-management in remote asthma reviews: A systematic rapid realist review. *Health Expect*. 2022 Aug;25(4):1200-1214.
- [34] Sanchez-García S, Soto-Retes L, Chiner E, Cisneros C; el Grupo de Trabajo onasm. Visitas a distancia para los pacientes con asma grave tras la pandemia de COVID-19: ¿cómo afrontar el reto? [Remote visits for severe asthma patients after the COVID-19 pandemic: How to address the challenge?]. *Rev Clin Esp*. 2023 Mar;223(3):188-191.
- [35] Tong Y, Lin B, Chen G, Zhang Z. Predicting Continuity of Asthma Care Using a Machine Learning Model: Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 22;19(3):1237.

Relación bidireccional entre salud mental y EPOC

ANA VIEJO CASAS
JAVIER VÁZQUEZ BOURGON

RESUMEN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) tiene un impacto sistémico significativo, afectando a diversos aspectos de la salud del paciente, incluyendo su bienestar mental, y ulteriormente su funcionamiento y calidad de vida. Se asocia frecuentemente con síntomas e incluso con trastornos mentales, especialmente ansiedad y depresión, siendo una de las comorbilidades más frecuentes. Ello no solo deteriora la calidad de vida, sino que también influye negativamente en la adherencia al tratamiento y al pronóstico clínico, estando asociado a peores resultados en salud, con un mayor número de exacerbaciones y rehospitalizaciones.

Por otro lado, las personas con trastorno mental grave (TMG) (ej.: esquizofrenia y trastorno bipolar) tienen un mayor riesgo de desarrollar EPOC, principalmente por sus altas tasas de tabaquismo, pero también por mayor presencia de otros factores de riesgo e incluso posiblemente por una mayor vulnerabilidad que genera un desarrollo más temprano de alteraciones en las pruebas de función respiratoria (PFR) y de difusión, apareciendo por tanto la esquizofrenia y otros TMG como una variable independiente para desarrollar EPOC.

Por todo esto, el manejo de la EPOC debe incluir una evaluación, detección y tratamiento tempranos y adecuados de trastornos mentales. Y por otro lado, en pacientes con TMG se deben realizar PFR incluso a edades tempranas.

Palabras Clave: EPOC, ansiedad, depresión, psicosis, pronóstico.

Ana Viejo Casas¹

Javier Vázquez Bourgon²

¹ Centro de Salud Pisueña Cayón,
Servicio Cántabro de Salud, Sarón.
Instituto de Investigación Sanitaria
Valdecilla (IDIVAL), Santander.

² Servicio de Psiquiatría,
Hospital Universitario Marqués de
Valdecilla, Santander.
Instituto de Investigación Sanitaria
Valdecilla (IDIVAL), Santander.
Departamento de Medicina y Psiquiatría,
Universidad de Cantabria, Santander.
Centro de Investigación Biomédica
en Red en Salud Mental (G26), Sevilla.

afvcasas@gmail.com

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología respiratoria crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo con una prevalencia en España del 11,8% según el estudio EPISCAN II^[1]. Aunque sus manifestaciones primarias son respiratorias, la EPOC tiene un impacto sistémico significativo, afectando a diversos aspectos de la salud del paciente, incluyendo su bienestar mental, y ulteriormente su funcionamiento y calidad de vida. Así, un estudio reciente sobre el impacto global de las enfermedades a nivel mundial determinó que la EPOC se encuentra entre las 10 principales causas de discapacidad, medida por Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALY en sus siglas en inglés)^[2].

La EPOC además se caracteriza por una alta tasa de comorbilidad con otras patologías físicas y con diversos trastornos mentales, de tal forma que es muy frecuente que los pacientes con EPOC presenten síntomas o trastornos de la esfera afectiva (depresión, ansiedad), y en sentido contrario, hay una mayor incidencia de EPOC en pacientes con trastornos mentales graves, como son la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Esta comorbilidad entre EPOC y trastornos mentales va a determinar una peor evolución de ambas condiciones de salud, así como su pronóstico.

EPOC y trastornos afectivos

Diversos estudios han evidenciado una alta prevalencia de trastornos de ansiedad y depresión en pacientes con EPOC. Un estudio realizado en España encontró que el 36% de los pacientes con EPOC estable presentaban algún trastorno psiquiátrico, con una mayor prevalencia de ansiedad y depresión^[3]. Además, se observó que solo el 9% de estos casos habían sido diagnosticados previamente, lo que indica un alto grado de infradiagnóstico en esta población.

Más recientemente, Siraj y colaboradores (2022)^[4] al comparar 44.362 pacientes con EPOC con 124.140 sujetos sin EPOC, encontraron que la incidencia de depresión tras el diagnóstico de EPOC fue mayor en pacientes con EPOC que en sujetos sin EPOC (11,4 frente a 5,7/1.000 personas-año, de tal forma que los pacientes con EPOC tenían un 42% más de probabilidades de tener una depresión incidente (HRa 1,42) que aquellos individuos sin EPOC. Además, observaron una asociación entre riesgo de presentar depresión y gravedad de la clínica de la EPOC, de tal forma

que la incidencia de depresión era mayor (aHR: 1,28) en los pacientes con una puntuación de MRC de 4-5, en comparación con aquellos con una puntuación de MRC de 1-3^[4].

De manera similar, la ansiedad como síntoma y como trastorno (ej.: Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno de Pánico) también son más frecuentes entre los pacientes con EPOC. Eisner y colaboradores (2010)^[5] determinaron que la prevalencia de ansiedad entre los pacientes con EPOC era mayor que en el grupo de controles sin EPOC (15% frente al 6%). Otros estudios han descrito incluso prevalencias aún mayores de ansiedad en EPOC; Aldhahi y colaboradores (2023) encuentran que casi la mitad (46%) de los pacientes con EPOC en su estudio tenían niveles altos de ansiedad^[6].

La presencia, tanto de depresión como de ansiedad, en los pacientes con EPOC, determina un riesgo aumentado de alcanzar resultados peores en salud. En primer lugar, la comorbilidad de la EPOC con estos trastornos afectivos se asocia a un mayor riesgo de exacerbaciones respiratorias y de rehospitalizaciones.

Un estudio prospectivo de cohortes encontró que la ansiedad y la depresión estaban significativamente asociadas con un mayor número de exacerbaciones agudas en pacientes con EPOC^[7]. De manera similar, un metaanálisis reciente^[8] sobre 218.823 participantes e incluyendo 14 estudios, encuentra que la presencia de ansiedad y depresión en pacientes con EPOC se asocia a un riesgo aumentado de presentar exacerbaciones agudas (OR de 2,10 y 1,36; respectivamente para ansiedad y depresión) y una tasa aumentada de reingreso a los 30 días del alta previa (OR de 1,71 y 1,25; respectivamente para ansiedad y depresión).

Este impacto de la psicopatología afectiva en el curso y evolución de la EPOC también se ve reflejado en el nivel de funcionamiento de los sujetos. Así, se ha descrito una correlación positiva entre niveles de ansiedad y depresión, medidos por la escala HADS, con un mayor impacto de la fatiga sobre la actividad de los pacientes^[9]. En la misma línea, un estudio transversal sobre el impacto de la ansiedad y la depresión en el desempeño funcional de pacientes con EPOC, observó que los pacientes con EPOC y ansiedad mostraron peores niveles de rendimiento funcional y calidad de vida que aquellos pacientes con EPOC sin psicopatología afectiva^[6].

Por último, es importante señalar que la coincidencia de patología afectiva con EPOC condiciona un mayor riesgo de mortalidad prematura^[10].

La relación entre la EPOC y los trastornos mentales es compleja y multifactorial. La disnea crónica y la limitación funcional pueden conducir a una disminución de la actividad física y al aislamiento social, factores que predisponen al desarrollo de ansiedad y depresión. Sumado a esto, la inflamación sistémica presente en la EPOC puede influir en la neuroinflamación, contribuyendo al desarrollo de trastornos del estado de ánimo^[11]. En sentido inverso, la ansiedad y la depresión pueden afectar negativamente la adherencia al tratamiento, lo que a su vez suele conducir a un peor control de la enfermedad^[12]. Y la presencia de ansiedad y depresión puede aumentar la percepción de disnea y reducir la motivación para participar en programas de rehabilitación, creando un círculo vicioso que agrava la condición del paciente.

Trastorno mental grave y EPOC

Las personas con trastorno mental grave (TMG) (ej.: esquizofrenia y trastorno bipolar) tienen un mayor riesgo de desarrollar EPOC.

En este sentido, se ha descrito que los individuos con psicosis crónica presentan una mayor prevalencia de comorbilidades respiratorias graves, como la EPOC^[13]. Un metaanálisis reciente confirmó un mayor riesgo de EPOC entre las personas con esquizofrenia^[14], lo que puede explicarse en gran medida por una mayor exposición al humo del tabaco. Como sabemos, el tabaquismo ha sido identificado como la principal causa de EPOC representando más del 70% de los casos en los países de ingreso alto^[15], y este hábito es claramente más frecuente entre los individuos con psicosis que en la población general, con tasas que alcanzan hasta el 60%^[16]. Además, está altamente asociado con el consumo de cannabis, siendo la prevalencia del consumo de cannabis también mayor entre personas con psicosis que en la población general^[17], llegando a tasas del 30% de sujetos con consumo diario frente al 6% descrito en población española.

De manera interesante, estudios recientes como el de Lauenders y colaboradores (2022)^[18] refieren que los pacientes con psicosis presentan un riesgo mayor de EPOC incluso 5 años antes de ser diagnosticados de su cuadro psicótico, lo cual sugiere que estos pacientes tienen un riesgo inherente a desarrollar patología respiratoria a edades más tempranas que en la población general, a la vez que existe un infradiagnóstico de la patología respiratoria crónica en estos pacientes con patología mental^[18]. En línea con esta última idea, Brink y colaboradores (2019)^[19] comparan una cohorte



de pacientes con esquizofrenia, de entre 18 y 40 años ($n = 4.924$) y un grupo de sujetos control sin esquizofrenia ($n = 22.597$), y analizan los casos incidentes de EPOC, así como la mortalidad debida a esta enfermedad, encontrando que los pacientes con esquizofrenia tenían una probabilidad significativamente menor (OR 0,42) de haber sido diagnosticados de EPOC antes de fallecer por esta misma patología respiratoria.

Es importante señalar que las personas con un TMG tienen una expectativa de vida 14 años menor que la media de la población general^[20], siendo gran parte de este exceso de mortalidad debido a patología física, entre las que destacan las enfermedades respiratorias crónicas^[21]. Olfson y colaboradores (2015)^[22] al estudiar una cohorte poblacional consistente en más de 1.100.000 individuos en los EEUU, identifican que aquellos que presentaban un diagnóstico de esquizofrenia tenían un riesgo 3,5 veces superior de fallecer por alguna causa. Entre las causas más frecuentes se encontraba la EPOC, con una Ratio Estandarizada de Mortalidad de 10^[22]. De manera llamativa, este aumento del riesgo de mortalidad por EPOC en esquizofrenia se observaba también en todos los grupos de edad, incluso en aquellos con una edad joven para desarrollar una EPOC (franja de edad 20-34 años, SMR 9,8), lo cual indica que en la psicosis el riesgo de mortalidad por EPOC es prematuro.

A pesar de las altas tasas de tabaquismo en pacientes con psicosis y de la ampliamente conocida relación causal entre el tabaquismo y la EPOC, se ha prestado poca atención a la asociación entre la EPOC y la psi-

Tabla I.
Características demográficas, clínicas y de función pulmonar de los pacientes con DLCO <80% y del resto de los pacientes.

	DLCO <80% n= 102	DLCO ≥80% n= 68	p
Edad, años	41,6+/-7,5	39,8+/-6,6	0,115
Sexo (mujeres), n(%)	64 (62,7)	11 (16,2)	<0,001
mMRC <i>Dyspnea score</i>	0 (0-1)	0 (0-0)	0,001
CAT <i>score</i>	5 (2-10)	3 (1-7)	0,037
Disnea-12 sensorial	1,5 (0-5)	1 (0-3)	0,186
Disnea-12 afectiva	0 (0-1)	0 (0-1)	0,564
Disnea-12 total	2 (0-6)	1 (0-3,25)	0,288
IMC (kg/m ²)	28,1 (23,4-31,9)	28 (24,5-31,7)	0,924
FFMI (kg/m ²)	17,4 (15,7-19,4)	20,2 (19,1-21,9)	<0,001
Fumadores actuales, n(%)	62 (60,8)	31 (45,6)	0,051
Cigarrillos al día, en fumadores habituales	16,8 (10,3-20,0)	15,0 (8,0-20,0)	0,149
Tratamiento con benzodiazepinas	19 (18,6)	1 (1,5)	0,001
PreFEV ₁ (%)	97,5 (89,7-105,2)	105 (95-114)	<0,001
PreFEV ₁ (mL)	3.100 (2.710-3.725)	4.225 (3.525-4.575)	<0,001
PreFVC (%)	100 (92-111)	106 (98-115)	0,004
PreFVC (mL)	3.925 (3.337-4.692)	5.235 (4.570-5.785)	<0,001
PreFEV ₁ /FVC	0,79 +/- 0,05	0,79 +/- 0,05	0,478
PosFEV ₁ (%)	97,3 +/-12,7	105,1 +/-13,1	<0,001
PosFEV ₁ (mL)	3.315 +/- 694	4.257 +/- 672	<0,001
PosFVC (%)	101,7 +/- 12,5	108,0 +/- 12,1	0,001
PosFVC (mL)	4.057 +/-874	5.196+/-845	<0,001
PosFEV ₁ /FVC	0,81 +/- 0,05	0,82 +/- 0,05	0,332
KCO (%)	84,3 +/- 13,3	101,6 +/- 13,7	<0,001
DLCO (mmol/mL/kPa)	6,18 +/- 1,24	9,86 +/- 1,93	<0,001
DLCO (%)	66,6 +/- 9,1	92,8 +/- 11,8	<0,001
Psicosis, n(%)	72 (70,6)	30 (44,1)	<0,001

ABREVIATURAS: mMRC= escala MRC modificada, CAT= prueba de evaluación de la EPOC, FVC= Capacidad Vital Forzada, FEV₁= volumen espiratorio forzado en el primer segundo, IMC= Índice de Masa Corporal, FFMI= Índice de Masa Libre de Grasa, KCO= coeficiente de transferencia de monóxido de carbono, DLCO= capacidad de difusión del pulmón para monóxido de carbono, PRISM= relación conservada espirometría alterada.

cosis. A pesar de que la edad promedio de diagnóstico de la EPOC es alta sabemos que los mecanismos patológicos que conducen a la EPOC están presentes varios años antes del diagnóstico, habiéndose propuesto que pudiera ser factible identificar tempranamente a las personas que van a desarrollar una EPOC, específicamente a través de signos tempranos de función pulmonar junto a los síntomas respiratorios que preceden a un diagnóstico establecido de EPOC^[23].

En relación con esta idea, recientemente hemos publicado un estudio en el que siguiendo un diseño transversal, comparamos una cohorte de individuos con psicosis establecida (N = 128) y un grupo de control emparejado por sexo, edad y hábito de fumar (N = 79)^[24]. Se evaluaron los síntomas respiratorios mediante las escalas mMRC, CAT y Disnea-12, y la función pulmonar mediante pruebas de espirometría y difusión. En este estudio encontramos que los individuos con psicosis presentaron más síntomas respiratorios que los controles sin patología mental. Asimismo, observamos diferencias significativas en las pruebas de función pulmonar entre estos dos grupos, de tal forma que los individuos con psicosis presentaron peores resultados en los valores medios de espirometría (FEV₁: 3,29L frente a 3,75L, $p < 0,001$; FVC: 4,25L frente a 4,72L, $p = 0,002$). Los niveles absolutos y porcentuales de difusión también fueron menores en pacientes con psicosis, mostrando una menor capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) que los controles (6,95 frente a 8,54 mmol/min/kPa, $p < 0,001$). Además, el porcentaje de individuos con DLCO $< 80\%$ fue mayor entre los pacientes con psicosis que en los controles (75% frente al 40%, $p < 0,001$), y la prevalencia de PRISm fue mayor entre los pacientes con psicosis (10,4% frente al 1,4%, $p < 0,001$). El análisis de regresión logística multivariado indicó que la psicosis era un predictor independiente de DLCO $< 80\%$ (OR 5,67, IC95% 1,86-17,27).

En un segundo estudio^[25] centrado en las diferencias en difusión de monóxido de carbono (DLCO) encontramos diferencias significativas entre los sujetos con una DLCO menor del 80% y aquellos con una DLCO mayor o igual al 80% (ver Tabla I), siendo el diagnóstico de psicosis uno de los principales factores significativamente asociados a una pobre difusión pulmonar.

Estos estudios permiten concluir que los individuos con psicosis presentan mayores síntomas respiratorios con peor calidad de vida y peor función pulmonar medida mediante espirometría que los controles, y a edades llamativamente tempranas para el desarrollo natural de la EPOC^[24,25], presentando además de manera más frecuente PRISm y baja DLCO, como in-

dicadores tempranos de desarrollo de patología respiratoria. Estos resultados están en línea con estudios previos mostrando una asociación entre psicosis y enfermedades respiratorias^[26].

Manejo de la salud mental en el paciente EPOC

El manejo de la EPOC debe incluir una evaluación y tratamiento adecuados de los trastornos mentales asociados^[27].

Por otro lado, abandonar el hábito tabáquico debe ser la primera y más importante medida terapéutica en todos los pacientes con EPOC por lo que se debería mejorar el acceso a tratamientos de deshabituación en esta población, lo que podría conducir a una mejora significativa en los resultados clínicos y en la calidad de vida de los pacientes.

La implementación de programas de Rehabilitación pulmonar que integren intervenciones psiquiátricas o psicoterapéuticas ha demostrado ser efectiva en la reducción de los síntomas de ansiedad y depresión^[28], así como en la mejora de la capacidad funcional y la calidad de vida de estos pacientes.

Para mejorar el diagnóstico temprano de EPOC en pacientes con TMG, deben considerarse las siguientes estrategias:

- Detección de rutina: implementar evaluaciones respiratorias periódicas para pacientes con TMG, especialmente aquellos con antecedentes de tabaquismo o exposición a contaminantes ambientales (independientemente de su edad).
- Modelos de Atención Integrada: desarrollar enfoques colaborativos que combinen atención psiquiátrica y respiratoria, facilitando evaluaciones de salud integrales.
- Educación y capacitación: dotar a los profesionales de la salud mental del conocimiento para reconocer posibles problemas respiratorios y derivar pacientes para una evaluación pulmonar adecuada.
- Participación del paciente: debemos informar a los pacientes de los síntomas respiratorios y educarlos sobre la importancia de la detección y el tratamiento temprano de la EPOC.

Conclusiones

La interrelación entre la EPOC y la salud mental es evidente y tiene implicaciones significativas en el manejo y pronóstico de la enfermedad. Es esencial que los profesionales de la salud adopten un enfoque integral que contemple tanto los aspectos físicos como los psiquiátricos de la EPOC, garantizando una atención holística que mejore la calidad de vida y los resultados clínicos de los pacientes.

Teniendo en cuenta los datos que informan de una aparición temprana de patología respiratoria en población con trastorno mental grave, los cuales tienen un acceso limitado a los servicios de atención sanitaria, en gran medida explican el infradiagnóstico y un retraso en el tratamiento de la patología respiratoria, por lo que se debe poner en marcha estrategias de detección temprana de enfermedades pulmonares en este grupo de población más vulnerable.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021 Jan;57(1):61-69. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.024. PMID: 32950310.
- [2] GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133-2161. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8.
- [3] González-Gutiérrez MV, Guerrero Velázquez J, Morales García C, Casas Maldonado F, Gómez Jiménez FJ, González Vargas F. Predictive Model for Anxiety and Depression in Spanish Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(3):151-7. doi: 10.1016/j.arbres.2015.09.003. PMID: 26497418.
- [4] Siraj RA, McKeever TM, Gibson JE, Bolton CE. Incidence of depression and antidepressant prescription in patients with COPD: A large UK population-based cohort study. *Respir Med*. 2022;196:106804. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106804. PMID: 35325742.
- [5] Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax*. 2010;65(3):229-34. doi: 10.1136/thx.2009.126201. PMID: 20335292.
- [6] Aldhahi MI, Baattaiah BA, Nazer RI, Albarrati A. Impact of Psychological Factors on Functional Performance among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):1285. doi: 10.3390/ijerph20021285. PMID: 36674041.
- [7] Huang J, Bian Y, Zhao Y, Jin Z, Liu L, Li G. The Impact of Depression and Anxiety on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Acute Exacerbations: A prospective cohort study. *J Affect Disord*. 2021;281:147-152. doi: 10.1016/j.jad.2020.12.030. PMID: 33333473.
- [8] Wu K, Lu L, Chen Y, et al. Associations of anxiety and depression with prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2025;31(1):2438553. doi: 10.1080/25310429.2024.2438553. PMID: 39671175.
- [9] Homętowska H, Klekowski J, Świątoniowska-Lonc N, Jankowska-Polańska B, Chabowski M. Fatigue, Depression, and Anxiety in Patients with COPD, Asthma and Asthma-COPD Overlap. *J Clin Med*. 2022;11(24):7466. doi: 10.3390/jcm11247466. PMID: 36556082.
- [10] Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013;144(3):766-777. doi: 10.1378/chest.12-1911. PMID: 23429910.
- [11] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-85. doi: 10.1183/09031936.00128008. PMID: 19407051.
- [12] Vázquez-Bourgon J. Depresión y ansiedad en la EPOC. *Repercusión, identificación y manejo*. *Medicina respiratoria*. 2019, 12 (1): 7-18.
- [13] Hsu JH, Chien IC, Lin CH, Chou YJ, Chou P. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in patients with schizophrenia: a population-based study. *Psychosomatics*. 2013;54(4):345-51. doi: 10.1016/j.psych.2012.08.003. PMID: 23194930.
- [14] Suetani S, Honarpour F, Siskind D, et al. Increased rates of respiratory disease in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis including individuals with schizophrenia and 52,159,551 controls. *Schizophr Res*. 2021;237:131-140. doi: 10.1016/j.schres.2021.08.022. PMID: 34521040.
- [15] <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>. Consultado el 9 de marzo del 2025.
- [16] Hickling LM, Perez-Iglesias R, Ortiz-García de la Foz V, et al. Tobacco smoking and its association with cognition in first episode psychosis patients. *Schizophr Res*. 2018 Feb;192:269-273. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.018. PMID: 28412088.
- [17] Vazquez-Bourgon J, Setien-Suero E, Pilar-Cuellar F, et al. Effect of cannabis on weight and metabolism in first-episode non-affective psychosis: results from a three-year longitudinal study. *J Psychopharmacol*. 2019;33:284-294.

- [18] Launders N, Kirsh L, Osborn DPJ, Hayes JF. The temporal relationship between severe mental illness diagnosis and chronic physical comorbidity: a UK primary care cohort study of disease burden over 10 years. *Lancet Psychiatry*.2022;9:725-735.
- [19] Brink M, Green A, Bojesen AB, Lamberti JS, Conwell Y, Andersen K. Excess medical comorbidity and mortality across the lifespan in schizophrenia.: A nationwide Danish register study. *Schizophr Res*. 2019;206:347-354. doi: 10.1016/j.schres.2018.10.020. PMID: 30527270.
- [20] Hjorthoj C, Sturup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:295-301.
- [21] Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*.2013;170:324-333.
- [22] Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*.2015;72:1172-1181.
- [23] GOLD report 2024 <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- [24] Viejo Casas A, Amado Diago C, Agüero Calvo J, et al. Increased risk of early lung function alterations in people with psychosis: A cross-sectional case-control study. *Span J Psychiatry Ment Health*. 2023;S2950-2853(23)00091-1. doi: 10.1016/j.sjpmh.2023.10.004. PMID: 37992811.
- [25] Viejo Casas A, Amado Diago C, Agüero Calvo J, et al. Individuals with psychosis present a reduced lung diffusion capacity and early spirometry alterations: Results from a cross-sectional study. *J Psychosom Res*. 2024;176:111554. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111554. PMID: 37992571.
- [26] Copeland LA, Mortensen EM, Zeber JE, Pugh MJ, Restrepo MI, Dalack GW. Pulmonary disease among inpatient decedents: Impact of schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2007;31(3), 720-726.
- [27] Dennett EJ, Janjua S, Stovold E, Harrison SL, McDonnell MJ, Holland AE. Tailored or adapted interventions for adults with chronic obstructive pulmonary disease and at least one other long-term condition: a mixed methods review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jul 26;7(7):CD013384. doi: 10.1002/14651858.CD013384.pub2. PMID: 34309831.
- [28] Gordon CS, Waller JW, Cook RM, Cavalera SL, Lim WT, Osadnik CR. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2019;156(1):80-91. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.009. PMID: 31034818.

INSTRUCCIONES para los AUTORES

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

Normas de publicación

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

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

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

Características del Manuscrito

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

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

La primera página contendrá el título y, el nombre del autor, su afiliación y dirección para correspondencia, incluido el correo-e y las fuentes de financiación si las hubiera. En la parte inferior de la página se especificará el título abreviado propuesto y las palabras clave. La segunda contendrá el resumen, que deberá ser una breve explicación del contenido de la revisión, en menos de 200 palabras (1.500 - 1.800 espacios), entendible sin recurrir al texto. Los artículos se dividirán en las secciones que el autor considere oportuno, de manera que el artículo se desarrolle de una forma atractiva y fácilmente legible.

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

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

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

Envío del manuscrito

Los manuscrito se deben enviar en formato electrónico a:

jlviejo4@gmail.com Secretario de la publicación.

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

