

Medicina respiratoria



Directores:

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

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

Secretario de Redacción:

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

Consejo Editorial:

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

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

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

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

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

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

* EDITA: NEUMOLOGÍA Y SALUD, S.L.
Condes de Aragón, 14, 10.º B. 50009 Zaragoza

ISSN: en trámite.

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

Setiembre 2008. Vol. 1 N.º 2

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

índice

5	Editorial
7	Diagnóstico actual de la tromboembolia pulmonar JUAN RUIZ MANZANO IGNASI GARCÍA OLIVÉ
13	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica JOSÉ LUIS IZQUIERDO ALONSO
21	Diagnóstico del SAHS MERCÉ MAYOS PÉREZ
31	Derrame pleural de etiología desconocida VÍCTOR VILLENA GARRIDO
39	Mecanismos de exacerbación de la EPOC: Biomarcadores ANA KERSUL BORJA G. COSÍO
47	Clasificación TNM en cáncer de pulmón ÁNGEL LÓPEZ ENCUESTRA

editorial

El primer artículo del presente número de Medicina Respiratoria dedica su atención a los medios más novedosos para el diagnóstico del trombo-embolismo pulmonar (TEP). Dicho diagnóstico es un problema al que el neumólogo se enfrenta con frecuencia creciente, en parte por tener que atender a pacientes con edades cada vez mayores y con lo que coloquialmente se denomina "pluripatología", y en parte también por la mayor concienciación del médico sobre la frecuencia, importancia y dificultad diagnóstica del TEP. Sea, pues, bienvenida la atractiva puesta al día de los Doctores Ruiz Manzano y García Olivé.

En este mismo número aparecen dos artículos sobre aspectos diferentes, pero relativos a un mismo proceso: la EPOC. De ser una área con escaso interés y rutinariamente atendida por el médico, la EPOC ha pasado en los últimos años a ser objeto del máximo interés de investigadores y clínicos a la vez. El fenómeno debe ser bienvenido por los médicos relacionados con el tratamiento de estos enfermos, ya que está resultando en un apreciable progreso en la mejora del cuidado y atención de los enfermos con limitación crónica del flujo aéreo. En el primero de los artículos, el Dr. J.L. Izquierdo trata lúcidamente de provocar nuestra reflexión y prejuicios revisando los conceptos y criterios más importantes relacionados con la EPOC. En el segundo trabajo, los Dres. A.L. Kersul y B.G. Cosío revisan uno de los fenómenos de la EPOC de mayor interés para el neumólogo clínico, y lo hacen escrutando la patogenia de la exacerbación, a la busca de biomarcadores que permitan determinar su definición y seguir su evolución.

Dispuestos entre los dos trabajos relativos a la EPOC, aparecen otras dos revisiones de gran interés neumológico: la valoración por la Dra. M. Mayos de los diversos intentos de simplificar el estudio y diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS), y el estudio por la Dra. V. Villena de los pacientes con derrame pleural en quienes con los procedimientos preceptivos no se ha conseguido un diagnóstico causal. Tanto la posibilidad de simplificar el diagnóstico del SAHS como el manejo clínico del derrame pleural de causa desconocida, son problemas cuanto menos acuciantes y en todo caso pendientes.

Por último, pero con importancia no menor a la de los artículos anteriores, el Dr A. López Encuentra presenta los refinamientos actuales de la clasificación TNM para depurar la caracterización del carcinoma broncogénico, en un intento de mejorar el manejo terapéutico y aumentar así la supervivencia de los enfermos que lo padecen. Es alentador comprobar que la mejor clasificación del tamaño y extensión tumoral se traduce en una mayor discriminación pronóstica de los enfermos que, además facilita una mejor evaluación de los resultados de los nuevos intentos terapéuticos.

Los directores de Medicina Respiratoria esperan que la selección de temas cubiertos en este número y la calidad de sus autores satisfagan las expectativas del lector.

J. SÁNCHEZ ALDÁS
V. SOBRADILLO PEÑA

editorial

Diagnóstico actual de la tromboembolia pulmonar

JUAN RUIZ MANZANO

Jefe Clínico del Servicio de Neumología
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

IGNASI GARCÍA OLIVÉ

Médico residente de Neumología
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Carretera del Canyet s/n, 08916, Badalona, Barcelona.
e-mail: jruiz@separ.es

RESUMEN

La tromboembolia pulmonar (TEP) sigue siendo un reto diagnóstico para los médicos, debido a lo poco específico de sus síntomas y a la ausencia de pruebas diagnósticas sencillas. Por ello, de forma periódica aparecen guías para un mejor diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

El diagnóstico de la TEP en la actualidad se basa en tres pilares: 1.º; Valoración clínica objetiva previa a cualquier exploración, usando alguna de las escalas validadas ya existentes 2.º; La determinación del dímero-D en aquellos casos con probabilidad clínica baja o media, y unos valores bajos nos descarta con bastante seguridad la TEP; y 3.º en aquellos que no se puede descartar el TEP se debe realizar una prueba de imagen. En la actualidad se considera la angio-TC como la principal exploración para el diagnóstico de la enfermedad, y su sensibilidad mejora al realizar conjuntamente un estudio de imagen de las extremidades inferiores.

PALABRAS CLAVE: Tromboembolia pulmonar; dímero-D; angio-TC.

Introducción

El diagnóstico de la tromboembolia pulmonar (TEP) continúa siendo un reto en la práctica clínica diaria, a pesar de los importantes avances tecnológicos de los últimos tiempos y de la mayor sensibilización entre los médicos. En parte esto se debe a la inespecificidad de la clínica (que puede incluso no existir, cosa que ocurre más frecuentemente en embolia de arterias segmentarias¹), a la falta de técnicas diagnósticas sencillas y fiables y a la implicación de diversas especialidades. Además existe una dificultad adicional por el hecho de que las decisiones se deben tomar habitualmente con urgencia, dada la gravedad potencial del

proceso². Se trata, sin duda, de una de las enfermedades paradigma de la dificultad del diagnóstico, ya que todavía se cometen muchos errores, tanto por sobreestimación como por omisión³.

Diferentes grupos y sociedades científicas publican de manera periódica guías para el diagnóstico, tratamiento y control de los pacientes con TEP⁴⁻⁸. El seguimiento de éstas es importante para facilitar el manejo global del TEP, así como para evitar problemas de responsabilidad médico-legal.

Actualmente el diagnóstico del TEP se basa en tres pilares fundamentales: 1.º- La valoración de la probabilidad clínica antes de cualquier exploración complementaria⁵, 2.º- La determina-

ción de los dímeros-D en aquellos casos con probabilidad baja o intermedia de TEP; y 3.º- La realización de una tomografía computarizada espiral de tórax (angioTC), que se puede complementar con la fleboTC.

Valoración de la probabilidad

El estudio PIOPED⁹, publicado en 1990, ya demostró que si se valora correctamente las manifestaciones clínicas junto con los factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica y las pruebas complementarias básicas, la probabilidad de acertar el diagnóstico es elevada. A pesar de que posteriormente a este trabajo se han introducido nuevas técnicas vasculares y pruebas de laboratorio que han contribuido sustancialmente al manejo de la TEP, es necesario enfatizar la importancia de la sospecha inicial, que determinará la actuación posterior. Para una mejor valoración clínica, en los últimos años han aparecido varias escalas para predecir la probabilidad de padecer un TEP.

Los modelos más aceptados son los de Wells¹⁰ (Canadá), Wicki¹¹ (Ginebra) y Hyers¹² (Estados Unidos), siendo los dos primeros los más validados. La primera escala consta de 7 ítems y tiene la ventaja de no requerir de pruebas de laboratorio. Es sencilla, práctica y reproducible, pero presenta el inconveniente que la impresión clínica subjetiva de tener o no TEP se puntúa excesivamente. Es la más utilizada, y se ha validado en pacientes ambulatorios y hospitalizados (tabla I). La de Wicki y cols. También es sencilla y reproducible (tabla II), y ha sido validada en el área de urgencias. Su utilización a nivel de atención primaria se ve dificultada por el hecho que es imprescindible disponer de gasometría arterial, pero recientemente se ha publicado una versión revisada que no incluye la gasometría¹³ (tabla III), que está pendiente de ser definitivamente validada. La escala de Hyers (tabla IV) es sencilla y aplicable, pero no goza de una gran difusión. Como la de Ginebra, también requiere obtener una gasometría y una radiografía de tórax.

Todas las escalas clasifican a los pacientes en baja, media y alta probabilidad de TEP.

Dímeros-D

Son productos de la degradación de la fibrina por parte del sistema fibrinolítico endógeno. Debido a que un 2-3% del fibrinógeno plasmático se degrada a fibrina, es posible encontrar pequeñas cantidades de dímeros-D en las

TABLA I Escala de probabilidad clínica de TEP de Wells⁹

	PUNTOS
- TEP como primera posibilidad clínica	3
- Signos de TVP	3
- TEP o TVP previos	1,5
- Frecuencia cardiaca > 100/min	1,5
- Inmovilización (>3 d) o cirugía en las 4 semanas previas	1,5
- Cáncer tratado 6 meses previos o en tratamiento paliativo	1
- Hemoptisis	1
Probabilidad clínica	
Baja	0 - 1
Media	2 - 6
Alta	≥7

TABLA II: Escala de probabilidad clínica de TEP de Wicki⁹ (Ginebra)⁹.

	PUNTOS
- Edad ≥80 años	2
60-79 años	1
- Cirugía reciente	3
- TEP o TVP previos	2
- PaO2 < 48,7 mmHg	4
48,7-59,9 mmHg	3
60-71,2 mmHg	2
71,3-82,4 mmHg	1
- PaCO2 < 36 mmHg	2
36-38,9 mmHg	1
- Frecuencia cardiaca > 100/min	1
- Atelectasias laminares	1
- Elevación hemidiafragma	1
Probabilidad clínica	
Baja	0 - 4
Media	5 - 8
Alta	≥9

TABLA III. Escala de probabilidad clínica revisada de Ginebra¹¹.

	PUNTOS
Factores de riesgo	
- Edad > 65 años	1
- VP o TEP previo	3
- Cirugía con anestesia general o fractura ≤ 1 mes	2
- Cáncer activo sólido o hematológico, o curado ≤ 1 año	2
Síntomas	
- Dolor EEII unilateral	3
- Hemoptisis	2
Signos clínicos	
- Frecuencia cardiaca 75-94/min	3
≥95/min	5
- Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral	4
Probabilidad clínica	
Baja	0-3
Media	4-10
Alta	≥11

personas sanas. Se consideran el mejor marcador de laboratorio de activación de la coagulación¹⁴. Sus valores se elevan en todas aquellas condiciones en las que la fibrina se forma y se degrada por la plasmina: esto sucede en la enfermedad tromboembólica venosa, pero también en cáncer, infecciones, traumatismos, infarto de miocardio, embarazo, cirugía o accidente vascular cerebral. Así, su sensibilidad es elevada, pero su especificidad es baja, por lo que su mayor contribución es para excluir la enfermedad^{4,6}.

Se dispone de esta exploración desde los años 80, y existen diferentes técnicas de laboratorio para su determinación¹⁵. Las más empleadas de todas son las de ELISA rápidas y las turbidimétricas, que dan resultados con elevada sensibilidad en menos de dos horas. Niveles de dímero-D plasmático superiores a 500 ng/ml por ELISA tienen una sensibilidad para TEP del 93% y una especificidad del 23%. El valor predictivo de esta técnica, junto con una probabilidad clínica baja, e incluso moderada, es tan alto que permite excluir de forma bastante segura el TEP.

No es útil su determinación en los pacientes con alta probabilidad clínica de TEP, porque en ellos hasta el 15% de los casos pueden ser negativos. En caso de alta probabilidad clínica es más adecuado solicitar de entrada una técnica objetiva de imagen.

Es importante destacar que la validación de los dímeros asociados a la probabilidad clínica como predictores de TEP, se ha realizado en pacientes ambulatorios y de urgencias. Así, en los pacientes hospitalizados la utilidad de su determinación es menor, ya que los valores casi siempre están alterados.

TC Espiral de tórax (Angio TC)

La tomografía computarizada con multidetectores ha sido, sin duda, la mayor aportación para el diagnóstico del TEP. Tanto es así, que ha pasado a ser la primera exploración objetiva para confirmar la sospecha clínica de TEP (figs. 1-3). Diversos grupos de trabajo, entre los que destaca el de Perrier y cols¹⁶, han aportado estudios que confirman su excelente sensibilidad y especificidad, pero ha sido el estudio PIOPED II, de Stein y cols¹⁷ el que ha tenido más impacto en el diagnóstico del TEP. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, cuya finalidad es averiguar la precisión de la TC espiral con contraste, sola o bien realizada conjuntamente con la flebo TC, en el diag-

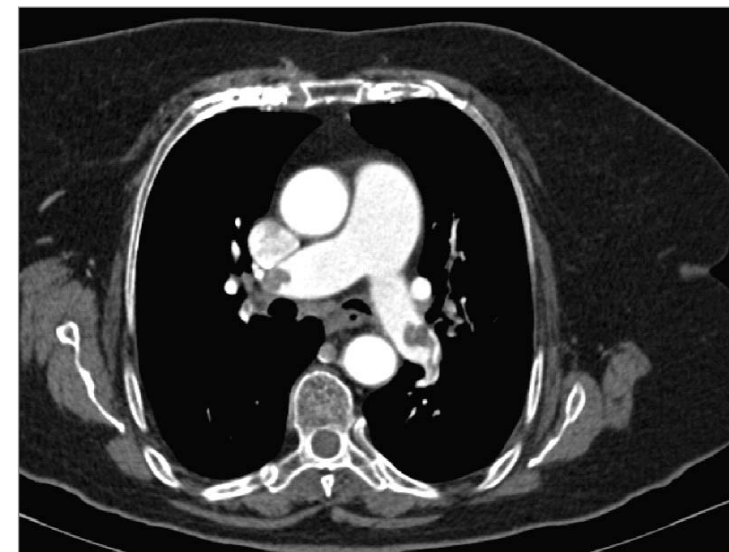


FIGURA 1. Angio TC. Trombos en ambas arterias pulmonares.

nóstico del TEP aguda. Se incluyeron un total de 824 pacientes. A todos ellos se les realizó una predicción clínica de TEP mediante la escala de Wells, y además se realizó gammagrafía de ventilación-perfusión, ecografía de extremidades inferiores, e incluso angiografía por substracción digital de las arterias pulmonares, en caso que las pruebas anteriores no hubieran sido concluyentes. Posteriormente se les realizó tomografía con multidetectores y, para averiguar si mejoraba el rendimiento diagnóstico, también se les añadió la venografía de extremidades inferiores en el mismo acto. Se comparó el resultado de la TC con un estándar de referencia que consistía en una composición de los datos obtenidos con las otras exploraciones. Así, el diagnóstico de TEP según este estándar requería una de las siguientes: gammagrafía de ventilación-perfusión que mostrara alta probabilidad de TEP en paciente sin antecedentes de TEP, hallazgos anormales en la angiografía digital o bien hallazgos anormales en la ecografía de miembros inferiores en aquellos pacientes en que la gammagrafía no hubiera sido diagnóstica, pero tampoco normal. La exclusión de la TEP requería la normalidad de estas tres exploraciones junto con un valor en la escala de riesgo de TEP según la escala de Wells inferior a 2.

La sensibilidad de la angioTC fue del 83% y la especificidad del 96%. El valor predictivo positivo combinado con probabilidad clínica alta o baja fue del 96%. La sensibilidad de la asociación angio-TC y flebo-TC para la TEP fue del 90% y la especificidad del 95%. En el 6,1% las imágenes no fueron concluyentes para llegar al diagnóstico definitivo. Estos resultados son claramente superiores a los obtenidos en el estudio PIOPE I (1990) con la gammagrafía pulmonar de perfusión-ventilación. En ese estudio la especificidad de la prueba fue sólo del 41%. Por todo ello, si se dispone de la tecnología, la angioTC debe considerarse hoy en día como la principal exploración para el diagnóstico actual de la TEP, habiendo desplazado a la gammagrafía pulmonar en la prioridad de las pruebas objetivas.

Recientemente se ha publicado un trabajo por parte de los mismos investigadores de PIOPE II según el cual la ultrasonografía por compresión de las extremidades inferiores añadida a la angio-TC equivale a la flebo-TC añadida a la angio-TC a la hora de diagnosticar o excluir la trombosis venosa profunda, por lo que recomiendan que se elija la exploración en función de su disponibilidad, seguridad y coste¹⁸.

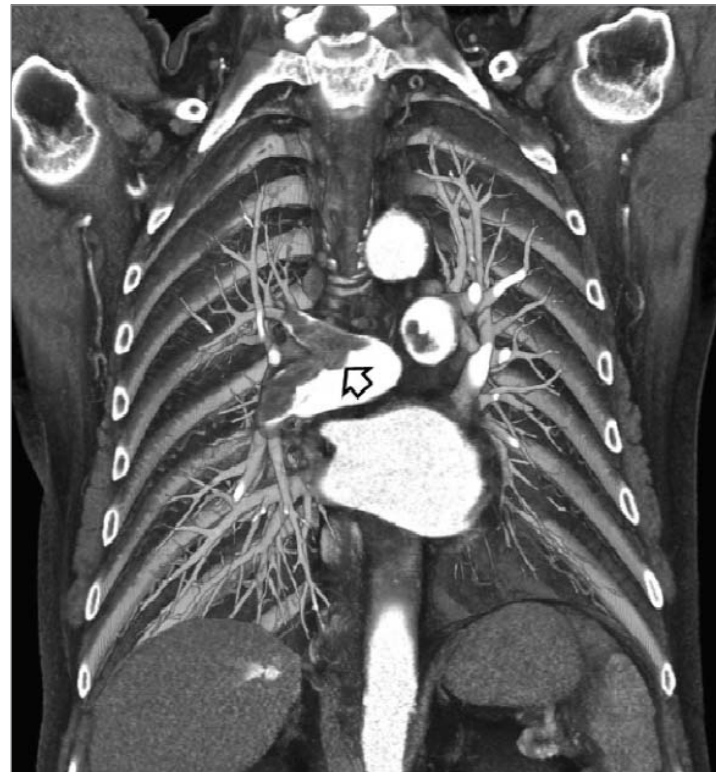


FIGURA 2. TEP en grandes arterias pulmonares. Reconstrucción tridimensional. (Cortesía HCP de Barcelona).

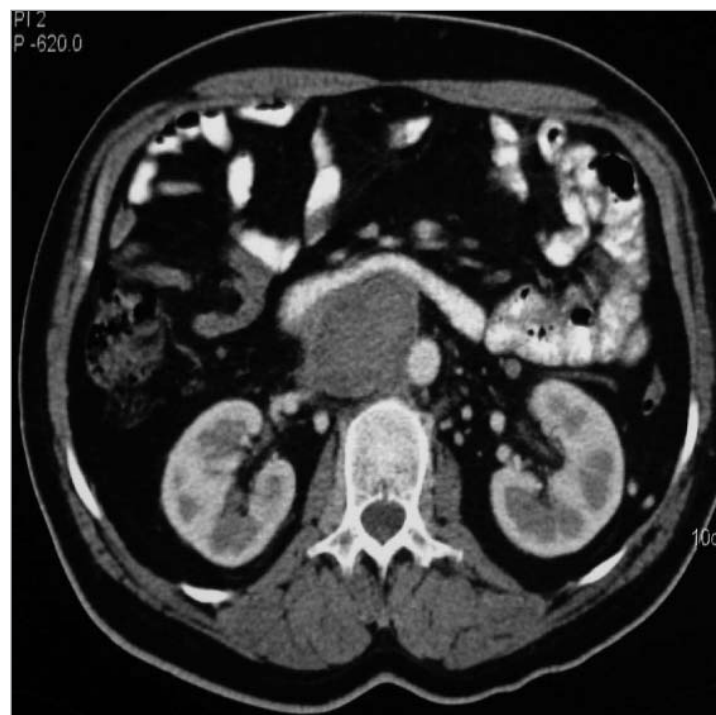


FIGURA 3. Flebo TC: trombosis de la vena. (Cortesía Dr. M. A. de Gregorio).

Recomendaciones para el diagnóstico

La trascendencia del estudio PIOPE II ha impulsado a sus autores a elaborar unas recomendaciones para el diagnóstico de la TEP aguda, que están llamadas a ser la guía de referencia para el manejo de esta enfermedad. Estas recomendaciones han sido publicadas en el American Journal of Medicine¹⁹ en 2006 y en Radiology⁵ en 2007. Han tenido en cuenta la probabilidad clínica (mediante la escala de Wells), el estado del paciente, la disponibilidad de las pruebas y su valor predictivo positivo, el riesgo de contraste yodado, la cantidad de radiación y el coste económico. Las recomendaciones están basadas en la evidencia y en las opiniones de los expertos hasta la fecha.

En la figura 4 se expone un algoritmo para diagnóstico de la TEP. La valoración clínica debería realizarse siempre mediante una escala clínica objetiva. Así, obtendremos la probabilidad clínica de TEP antes de cualquier técnica de imagen (la solicitud de angioTC de entrada no es coste-efectiva, ya que solamente un 30% del total de los casos en que se sospecha TEP se acaba confirmando). Seguidamente se determinará los niveles plasmáticos de dímero-D por métodos rápidos (ELISA u otros). Una probabilidad clínica baja-media, junto con un dímero-D por ELISA bajo, inferior a 500 ng/ml, permite excluir el diagnóstico de TEP y no hace necesarias más exploraciones, ya que la probabilidad de TEP en los meses posteriores oscila entre el 0.2 y el 2%. Si el dímero-D es elevado y la probabilidad clínica baja, es

necesario realizar una angioTC para asegurar el diagnóstico de TEP. Si ésta es negativa se descarta, y si es positiva se confirma el diagnóstico. En el PIOPE II, el 58% de los pacientes con baja probabilidad clínica y dímero-D elevado presentaron TEP en la angioTC.

Cuando la probabilidad clínica es media y el dímero-D elevado se debe realizar una angioTC y si es posible también una fleboTC. El valor predictivo negativo de la angioTC en este caso es del 96% y asciende al 97% si se añade la fleboTC, con lo que se puede excluir el diagnóstico si las exploraciones son negativas. En caso duda, para proseguir se puede optar realizar técnicas vasculares no invasivas de extremidades inferiores o una flebografía - si no se hizo fleboTC-, o bien una angiografía pulmonar digital. Los estudios de seguimiento a los tres meses evidenciaron que la probabilidad de presentar enfermedad tromboembólica en los pacientes con angioTC negativa la es menor del 1.5%^{16,20}.

A los pacientes con alta probabilidad clínica de TEP se les debe realizar directamente la angioTC y/o fleboTC sin determinar el dímero, puesto que en estos casos no excluye la TEP hasta en el 15%. La positividad de la prueba en esta situación alcanza el 96%, igual que su valor predictivo positivo. Si resulta negativa, la probabilidad de que exista TEP es del 40% y baja al 18% si se combina con la fleboTC. La opciones para proseguir el estudio serían; repetir la angio TC o fleboTC, si fueron de escasa calidad, realizar estudio no invasivo de extremidades inferiores o flebografía, sino se hizo fleboTC, o bien recurrir a la angiografía pulmonar.

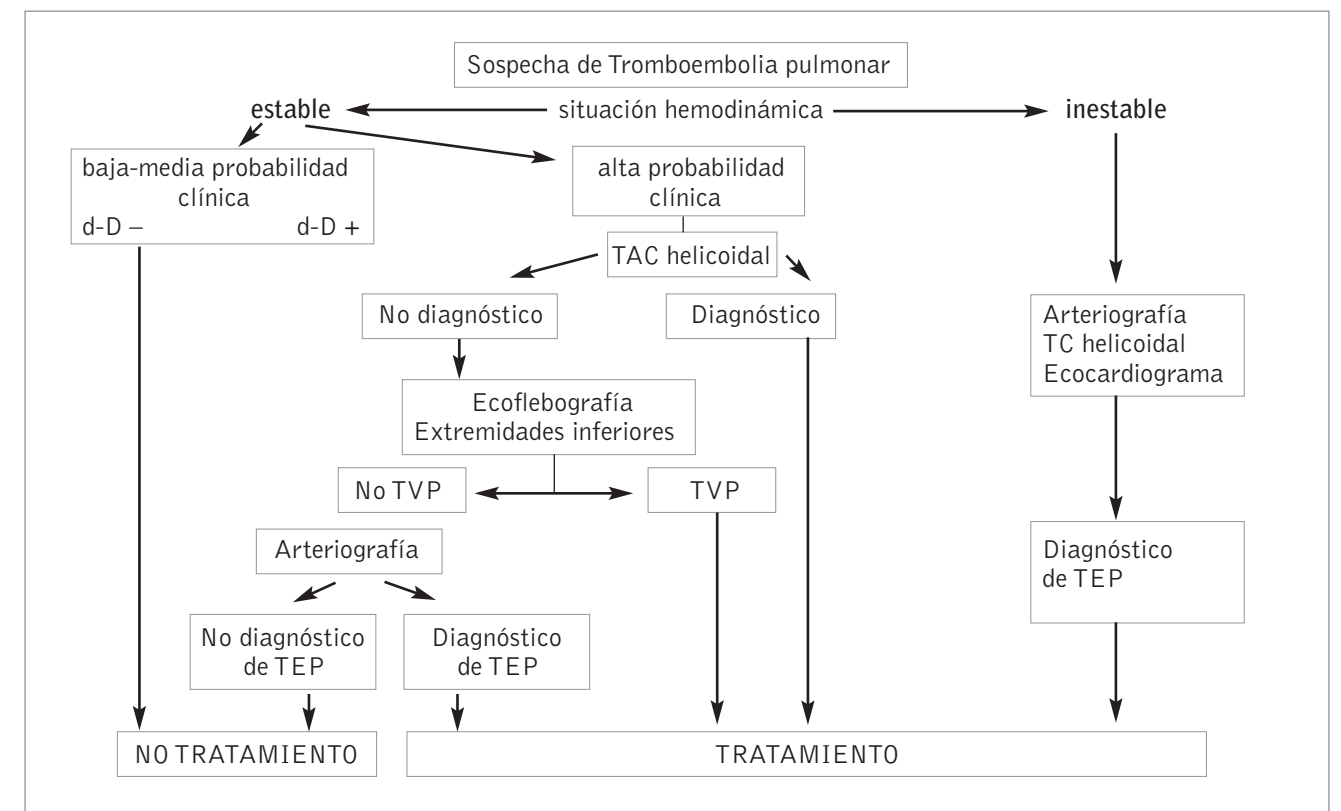


FIGURA 4. Algoritmo de diagnóstico de la TEP

• Diagnóstico del Tep en situaciones especiales

En caso de alergia leve al contraste yodado se aconseja administrar corticoides antes de la angioTC. Si la alergia es potencialmente grave, se recomienda recurrir a la gammagrafía pulmonar y/o a la ultrasonografía de extremidades inferiores para la confirmación del diagnóstico. El TC con gadolinio también sería una opción válida.

En los pacientes con insuficiencia renal la aproximación al diagnóstico se realizaría de forma similar a los pacientes con alergia grave al yodo.

En la sospecha de TEP durante el embarazo se aconseja la evaluación clínica y la determinación del dímero-D. Si resulta positiva se debe practicar ultrasonografía de extremidades inferiores. Si ésta es positiva se acepta el diagnóstico de TEP y si es negativa y puede optar por la gammagrafía pulmonar o la angioTC, ya que algunos investigadores han publicado que la radiación para el feto de ambas técnicas es similar⁵.

Predicción del riesgo de mortalidad

Recientemente, Aujesky y cols.⁵ han elaborado una escala de predicción de mortalidad por TEP a los 30 días. Esta escala identifica bien a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad, y también el riesgo de recurrencias de la enfermedad y el de complicaciones hemorrágicas²². Esta regla se denomina PESI (Pulmonary Embolism Severity Index, en analogía con el PSI de las neumonías) y es de utilidad práctica para el manejo de los pacientes diagnosticados de TEP, por lo que sería deseable su generalización.

Conclusiones

El TEP sigue siendo un reto diagnóstico para los médicos. Actualmente el diagnóstico se basa en una buena valoración clínica previa a cualquier exploración. Después, se debe realizar la determinación del dímero-D en aquellos casos con probabilidad clínica baja o media y posteriormente, en aquellos que no se puede descartar el TEP se debe realizar una prueba de imagen. En la actualidad se considera la angioTC como la principal exploración para el diagnóstico de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Med* 2007;120: 871-79.
- Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003;163: 1711-17.
- Stein PD and Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995 ;108:978-81.
- Up To Date; Diagnosis of acute pulmonary embolism. www.uptodate.com.

- Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic Pathways in Acute Pulmonary Embolism: Recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology* 2007;242:15-21.
- Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:580-94.
- ATS. The Diagnostic Approach to Acute Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160; 1043-1066.
- British Thoracic Society, Standards of care committee. Suspected Acute Pulmonary Embolism: a Practical Approach. *Thorax* 1997;52 (suppl 4); S2-S24.
- The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-9.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patient with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135:98-107.
- Wicki J, Perneger TV, Junod AF et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161:92-97.
- Hyers TM. Venous Thromboembolism: *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 : 1-14.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. *Ann Intern Med* 2006; 144:165-71.
- Sie P. The value of laboratory tests in the diagnosis of venous thromboembolism. *Haematologica* 1995;80 (suppl):57-60
- Stein PD, Hull RD, Kalpesh CP, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Int Med* 2004 ;140 :589-607
- Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-Row Computed Tomography in Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2005; 352:1760-8
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2006; 354:2317-27
- Goodman LR, Stein PD, Matta F, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AM J Roentgenol* 2007; 189: 1071-6
- Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med.* 2006; 119:1048-55.
- Quiroz R, Kucher N, Zou KH, et al. Clinical Validity of a Negative Computed Tomography Scan in Patients With Suspected Pulmonary Embolism. *JAMA* 2005; 293:2012-7.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1041-5
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients With Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2006; 166:169-75.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: conceptos a revisar

JOSÉ LUIS IZQUIERDO ALONSO

S. Neumología. Hospital Universitario. Guadalajara.

Correspondencia: DR. JOSÉ LUIS IZQUIERDO ALONSO

S. Neumología. Hospital Universitario.

C/. Donantes de sangre sn. 19002 Guadalajara.

e-mail: jlizquierdo@sescam.org

RESUMEN

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, causada fundamentalmente por una reacción inflamatoria anómala frente al humo del tabaco. Esta definición, muy ambigua desde el punto de vista clínico, permite incluir procesos muy heterogéneos bajo un único criterio espirométrico, procesos que muy probablemente tienen mecanismos etiológicos y patogénicos, cursos evolutivos y respuestas al tratamiento muy diferentes. Por otro lado, ni siquiera el criterio que define la presencia de obstrucción crónica está adecuadamente validado.

Estas limitaciones, y los resultados algo desalentadores de recientes ensayos clínicos, están generando una nueva corriente de opinión que intenta diseñar planteamientos novedosos que aporten mayor y mejor información sobre lo que realmente sucede en los pacientes con EPOC.

En la presente revisión se resaltan algunos aspectos clave de la EPOC, con respuestas sustentadas en la información disponible en la actualidad. Posiblemente, en el futuro entendamos la EPOC de otra forma, pero mientras esto ocurre debemos ser conscientes de nuestras limitaciones para evitar posturas dogmáticas que se traduzcan en un incorrecto manejo de nuestros pacientes.

PALABRAS CLAVE: EPOC, diagnóstico, fenotipo, mortalidad.

El problema del diagnóstico

La reciente normativa SEPAR-ALAT define la EPOC por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] y de la relación FEV1/capacidad vital forzada [FVC]) causada, principalmente, por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco¹.

Esta definición, que no varía sustancialmente de la propuesta por GOLD² o por la ATS-ERS³, plantea tres problemas operativos que limitan su utilidad en la práctica clínica y que justifican, en parte, el escaso seguimiento que tienen, tanto en España⁴ como en otros países de nuestro entorno⁵.

1. ¿Es correcto diagnosticar a un paciente de EPOC sólo porque tenga un cociente FEV1/FVC postbroncodilatador menor del 70%?

La principal ventaja de usar un criterio tan simple es que puede contribuir a difundir el uso de la espirometría, especialmente en atención primaria y permite reducir la confusión que ha existido en los últimos años para establecer el diagnóstico de EPOC, especialmente en las formas menos graves. Esta confusión ha originado, no sólo un elevado infradiagnóstico⁶, sino también un elevado sobrediagnóstico^{4,7}, cuyo resultado final es un inadecuado manejo clínico de los pacientes.

Evidentemente nadie cuestiona la utilidad de la radiografía de tórax como herramienta diagnóstica del cáncer de pulmón, del mismo modo que una imagen sospechosa no establece el diagnóstico definitivo, sino que es el punto de partida de un estudio más amplio que conduce a su confirmación y estadificación. El problema con la EPOC es que queremos acabar el diagnóstico sólo con este primer paso (en este caso con una espirometría), con la desventaja adicional de que el criterio utilizado no está adecuadamente validado⁸.

En la práctica, la prevalencia de la EPOC puede estar condicionada por el criterio que se utilice para establecer el diagnóstico. Incluso en países de nuestro entorno, ha existido una gran heterogeneidad en los criterios utilizados para establecer el diagnóstico, lo cual ha dado lugar a resultados muy discordantes^{9,12}. Sin duda el uso de un valor fijo del 70% en el cociente FEV1/FVC puede reducir esta discrepancia, pero este índice tiene importantes limitaciones, ya que es dependiente de la edad y de la altura, por lo que clasifica de forma inadecuada la presencia de obstrucción en edades extremas. El resultado puede ser un elevado número de "sobrediagnósticos" de EPOC en sujetos sanos mayores o altos y lo contrario en sujetos jóvenes y bajos¹³. El riesgo de sobrediagnóstico es especialmente relevante en mayores de 70 años. En la EPOC este grupo de edad es muy importante, lo cual unido a que cada vez se presta más atención a las fases precoces de la enfermedad, donde la posibilidad de error aumenta, hace que este aspecto no deba inflavalorarse. En un estudio de Hardie et al, realizado en sujetos sanos no fumadores de edad avanzada, se demostró que en aquellos que tenían más de 70 años, el 35% presentaban un cociente FEV1/FVC <70%; esta prevalencia se elevaba al 50% si eran mayores de 80 años¹⁴. Para evitar esta limitación se recomienda el uso del límite inferior de la normalidad (LLN). Sin embargo, desde un punto de vista clínico ninguno de estos criterios ha demostrado su superioridad¹⁵.

Como conclusión, podríamos decir que el cociente FEV1/FVC <70%, aunque incluido en todas las guías clínicas actuales, es un punto de corte arbitrario y para que sea aceptado en la clínica debería demostrarse que realmente su uso tiene relevancia clínica^{3,16,17}. Hasta que se disponga de esa información, la espirometría, con la determinación de este cociente, debe ser rutinaria pero no un objetivo final, sino una herramienta para empezar un proceso diagnóstico que ayude a entender mejor las características del paciente con EPOC

2. ¿Qué significa poco reversible?

Si ha existido confusión con un criterio tan simple como la definición espirométrica de obstrucción, no es exagerado definir como caos todo lo que, en las dos últimas décadas, ha

surgido en torno a la prueba broncodilatadora y al concepto de reversibilidad en la EPOC.

Se ha venido aceptando que lo que diferencia a la EPOC del asma es su pobre reversibilidad, asumiéndose que sólo un 15-20% de los pacientes con EPOC presentan una respuesta positiva con tratamiento broncodilatador. De este modo, para muchos clínicos, la sistemática de trabajo que utilizan en su práctica asistencial es tan sencilla como llamar asmático al paciente que tiene una prueba broncodilatadora positiva y EPOC al que no revierte. Desafortunadamente, este concepto también se aplica a los ensayos clínicos, excluyéndose en la mayoría de ellos a pacientes con EPOC que presentan una prueba broncodilatadora positiva. Este simple criterio, cuestiona la validez externa de las recomendaciones de las guías clínicas que se basan en los resultados de estos ensayos clínicos.

Son muchos los errores que se han cometido en el manejo de la EPOC basándose en el prueba broncodilatadora. Aunque, recientemente, los datos preliminares del estudio UPLIFT^{18,19}, han llamado la atención sobre la reversibilidad en la EPOC¹⁹, estos resultados lo único que hacen es que volvamos a valorar conceptos que ya estaban descritos hace más de 20 años. En la práctica clínica, la probabilidad de obtener una prueba broncodilatadora positiva es acumulativa, de manera que el 80% de los pacientes con EPOC pueden tener una respuesta positiva si se realizan 3 tests independientes²⁰. En un estudio clásico, Anthonisen et al²¹ demostraron que un 30% de los pacientes presentaban una respuesta positiva si el test se repetía, y un 68% tenía al menos una respuesta positiva en el curso de 7 pruebas broncodilatadoras. Esta prueba broncodilatadora también puede pasar de negativa a positiva si se usan dosis más elevadas de beta-2 adrenérgicos²², si se asocian anticolinérgicos^{23,24}, o en función del criterio que se utilice²⁵. Aunque la normativa GOLD establece una respuesta positiva cuando se produce un incremento en el FEV1 de 200 ml o del 12% del valor basal, este criterio varía notablemente en diferentes series y guías clínicas, con márgenes que oscilan entre el 10 % y el 20%. En la práctica, ninguno de estos índices tiene niveles aceptables de reproducibilidad. En una serie reciente con datos del estudio ISOLDE, la mitad de los pacientes clasificados inicialmente como reversibles con criterios ATS/GOLD debieron ser reclasificados con los resultados de una nueva prueba broncodilatadora. Cuando se utilizó el criterio de la ERS, el porcentaje de reclasificación fue del 38%. Por este motivo, no resulta sorprendente que la prueba broncodilatadora no permita valorar la eficacia a largo plazo del tratamiento con broncodilatadores ni con corticoides inhalados^{26,27}. Finalmente, en la EPOC, la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo, en ocasiones, no se acompaña de cambios relevantes en la espirometría forzada. Smith et

al²⁸, describieron que el 85 % de los pacientes que no presentaron una mejoría significativa en los parámetros espirométricos tuvieron respuestas positivas cuando estas se valoraron como cambios de volumen en maniobras no forzadas.

Con la información actualmente disponible, la prueba broncodilatadora estándar sólo debe ser una primera aproximación para valorar cuánto podemos mejorar funcionalmente a nuestros pacientes. Si extraemos otras conclusiones debemos conocer todas sus limitaciones a la hora de realizarla e interpretarla. Además no existe ningún estudio que haya evaluado de forma razonable su relevancia clínica, no se ha demostrado una relación entre el cambio en el FEV1 en la prueba broncodilatadora y el grado de deterioro funcional y tampoco se correlaciona con la eficacia del tratamiento. Es importante saber que, aunque la EPOC no es tan reversible como el asma -y por definición, la espirometría nunca será normal-, en la mayoría de los pacientes es posible obtener reversibilidad en mayor o menor grado. Excluir de los ensayos clínicos a los pacientes que no superan un determinado umbral, que es totalmente arbitrario, genera una distorsión que contribuye a crear gran confusión sobre la eficacia del tratamiento²⁹.

3. ¿Puede hablarse de EPOC si el paciente no ha fumado?

Para responder a esta pregunta, podemos seguir utilizando el ejemplo del cáncer de pulmón. ¿Puede hablarse de cáncer de pulmón si una mujer no fumadora se presenta con un adenocarcinoma primario de pulmón?³⁰. Lógicamente, la respuesta será afirmativa. El diagnóstico no lo da el antecedente epidemiológico sino las características propias de la lesión, que permiten identificarla como tal, aunque existan factores que favorezcan su aparición.

Nadie discute que en los países desarrollados el tabaco es el principal responsable de los trastornos que se engloban bajo el término EPOC, aumentando la morbilidad y mortalidad a medida que aumenta el consumo de cigarrillos. Sin embargo, se desconoce por qué no todos los fumadores acaban con EPOC, o porqué las lesiones patológicas pueden ser tan diferentes. Estos interrogantes lo que reflejan es nuestro desconocimiento sobre cuáles son los mecanismos patogénicos por los cuáles los pacientes susceptibles desarrollan la enfermedad.

Una cuestión sin resolver es si estamos incluyendo dentro de este trastorno algunos procesos, que conceptualmente nada tienen que ver con la lesión pulmonar asociada al tabaquismo, pero que, tras un abordaje simplista del problema, acabamos denominándolos como EPOC. En el estudio IBERCOP ya se objetivó una "excepcional prevalencia de

EPOC" en ciertas áreas geográficas, que posiblemente estuviera relacionada con factores ambientales no controlados⁶. Esta disparidad geográfica se ha visto también en el estudio BOLD³¹ y en el estudio PLATINO³². Probablemente, en el primer caso, la elevada prevalencia en Sudáfrica tiene algo que ver con lesiones tuberculosas previas y no con lo que entendemos habitualmente como EPOC. Este aspecto ha sido analizado específicamente en el estudio PLATINO³³. La prevalencia de obstrucción al flujo aéreo fue del 30.7% entre aquellos con historia previa de tuberculosis frente al 13.9% de los que no tenían ese antecedente. Los varones con una historia de tuberculosis tenían un riesgo 4.1 veces superior de presentar obstrucción al flujo aéreo que aquellos que no la tenían. Este riesgo persistía después de ajustar para variables como edad, sexo, nivel de estudios, raza, tabaquismo, exposición a tóxicos ambientales, comorbilidad e historia previa de otras enfermedades respiratorias. Entre las mujeres este riesgo aumentaba en 2.3 veces antes del ajuste y en 1.7 después de ajustar por covariables.

Un aspecto interesante es que en la mayoría de las series, el grupo de EPOC en no fumadores ha tenido un impacto más llamativo en mujeres. Frecuentemente se ha atribuido a errores diagnósticos con el asma o a la presencia de remodelado bronquial en pacientes con asma grave de larga evolución. En Reino Unido Biring et al²⁸ han descrito que el diagnóstico de EPOC en no fumadores predomina en mujeres, pudiendo identificarse dos subgrupos, uno de los cuales podría estar relacionado con trastornos autoinmunes. Además de este subgrupo, que no encaja en nuestro fenotipo clínico de EPOC, se podrían identificar procesos específicos como la obstrucción al flujo aéreo que puede observarse tras la exposición al humo de leña²⁹, o la que puede verse en otros trastornos como la infección por HIV³⁰. Todos estos casos, aunque de momento se identifiquen como EPOC según criterios espirométricos, requieren un abordaje específico; al mismo tiempo se debería intentar establecer si comparten un mismo mecanismo patogénico, una respuesta al tratamiento similar o un mismo pronóstico.

El problema del fenotipo

Cuando se analizan las guías clínicas, la principal crítica que puede hacerse al uso exclusivo de los valores de la espirometría forzada en el diagnóstico y valoración de la gravedad de la EPOC es que no permite reconocer las "múltiples caras de la enfermedad". Lo habitual en la clínica es encontrar pacientes que con la misma historia de tabaquismo y con valores similares de FEV1 pueden ser valorados de forma totalmente diferente después de ver una TAC, de analizar su historia de exacerbaciones, su grado de disnea o su comorbilidad. Sin duda, el principal reto para los próximos años va a ser la identificación de diferentes fenotipos de EPOC. So-

lo con este abordaje podremos avanzar en la valoración clínica, en el manejo terapéutico y en un mejor conocimiento de las vías patogénicas.

Curiosamente, este aspecto de la EPOC, que parece novedoso, supone volver la vista atrás y revisar conceptos de hace más de tres décadas. De hecho, hace medio siglo, un grupo de médicos británicos precisó una serie de procesos asociados con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA). Esta reunión se continuó con otras dos promovidas por la organización mundial de la salud y la sociedad americana del tórax. En conjunto, se concluyó que la OCFA que define a la EPOC puede estar producida por enfisema (fundamentalmente panacinar - EP y centroacinar - EC) y por lesiones en las vías aéreas, especialmente en las más distales. Posteriormente, el grupo de Montreal sugirió la hipótesis de que el enfisema pulmonar que se puede observar en fumadores puede adoptar los dos patrones destructivos (EC y EP), con un comportamiento mecánico diferente; uno (EP) con características en la curva presión volumen similares a las que puede observarse en el enfisema por déficit de alfa-1 antitripsina, con distensibilidad elevada y elasticidad reducida, y otro (EC) con distensibilidad normal o reducida para similares valores de elasticidad. Además, los hallazgos patológicos en las vías aéreas son diferentes en ambos procesos, ya que las vías aéreas pequeñas de los pulmones con lesiones enfisematosas centroacinares presentan más cambios patológicos. El hallazgo más importante de estos estudios es que en el EC, la limitación al flujo aéreo depende de las anomalías en las pequeñas vías aéreas, lo que justifica la existencia de respuestas terapéuticas favorables con broncodilatadores e incluso con corticoides en pacientes con enfisema pulmonar. Por el contrario la pérdida de elasticidad pulmonar es el principal responsable de la OCFA en el enfisema panacinar. Cuando ambos procesos coexisten en un mismo paciente, lo que ocurre en al menos el 50% de los casos, este patrón se mantiene predominando un mecanismo u otro en función de la lesión predominante^{37,38}. Esta información nos ayuda a interpretar la pobre correlación que existe entre los hallazgos de la TAC y el FEV1. La progresiva introducción de técnicas de imagen que alcanzan resoluciones casi histológicas (micro-CT), será de gran ayuda para un mejor conocimiento de las bases morfológicas de la EPOC y para entender mejor su patología

En la práctica, desde el punto de vista morfológico, en pacientes con EPOC, podemos ver al menos tres procesos (lesiones en vías aéreas, EC y EP) con diferencias tan llamativas que resulta muy difícil creer que tengan una base patogénica común. Y si la patogenia es diferente, es difícil que el tratamiento sea igual de eficaz en todos los casos, especialmente cuando, como ocurre en la actualidad, se intentan evaluar fármacos que actúan sobre dianas más

selectivas. Cuando utilizamos fármacos menos selectivos como corticoides o broncodilatadores, estas diferencias no serán tan llamativas, pero aún así pueden tener relevancia clínica³⁹.

La heterogenicidad en el sustrato patológico también se observa en la clínica. Cualquier médico que haya tratado a pacientes con EPOC es capaz de establecer diferentes fenotipos clínicos en los que puede predominar la hiperreactividad bronquial, la hipersecreción-infección, la disnea o la limitación al esfuerzo. Sin embargo, existen muchos pacientes en los que las cosas no son sencillas, ya que la presencia en un mismo paciente de lesiones mixtas y, la coexistencia de comorbilidad y/o un componente sistémico, sin duda, modifica aún más la expresión fenotípica de la EPOC.

Aunque un mejor abordaje fenotípico de la EPOC sin duda aumenta la complejidad, esto no justifica que en vez de trabajar para entender mejor todo lo que ocurre en la EPOC, en un exceso de simplismo, tiremos por la calle de medio y asumamos como bueno un diagnóstico y clasificación basados exclusivamente en criterios espirométricos. Este diagnóstico requerirá un abordaje en varios frentes (imagen, marcadores biológicos, variables clínicas, etc)⁴⁰. Sólo entonces podremos entender la EPOC y corregir los errores de los ensayos clínicos cuyos resultados actualmente se recogen como evidencia A en las guías de práctica clínica. El estudio ECLIPSE es un primer esfuerzo serio en este sentido. En este estudio se espera reclutar 2,180 pacientes con estadios II-IV de GOLD, y un grupo control formado por 343 fumadores y 223 no fumadores; el objetivo principal es evaluar el valor pronóstico de la función pulmonar, TAC, biomarcadores, estado de salud, test de esfuerzo, etc. Mientras nos llega esta información y poniendo en perspectiva nuestro conocimiento actual de la EPOC, podríamos decir que la exposición continuada al humo del tabaco o tóxicos ambientales desencadena una respuesta inflamatoria y estrés oxidativo cuyo resultado va a ser la aparición de un daño, que en el caso del enfisema finaliza en destrucción, seguido de una reparación anómala y que en las vías aéreas produce remodelado. Para explicar la presencia de lesiones diferentes tras la exposición a un mismo agente, como es el humo del tabaco, se han propuesto múltiples teorías (holandesa-hiperreactividad, británica-infección, sueca-genética, americana-reparación anómala). Posiblemente todas lleven algo de razón, y no parece descabellado pensar que existen diferentes pacientes con EPOC en los que la importancia de cada una de ellas será mayor o menor en función de su fenotipo.

Hace varios años, la enfermedad pulmonar intersticial idiopática que, por analogía, también podría definirse mediante "una espirometría restrictiva poco reversible", presentaba una situación similar a nuestro concepto actual de la EPOC.

Sólo cuando se planteó que estábamos mezclando procesos pudo entenderse mejor la historia natural de cada uno de ellos, la eficacia del tratamiento y se iniciaron líneas terapéuticas que empiezan a superar la irreversibilidad del tratamiento con esteroides, irreversibilidad que solo era válida para un subgrupo de pacientes. Desde un punto de vista práctico, en la EPOC estamos ante un cierto agotamiento de medidas eficaces para nuestros pacientes. Sólo cuando entendamos los factores, favorecedores o confusores, que participan en el desarrollo de las diferentes expresiones fenotípicas de esta enfermedad podremos entender su importancia real y avanzar en un mejor manejo de la EPOC.

Mortalidad por y con EPOC

En España la EPOC constituye la quinta causa de muerte entre los varones, con una tasa anual de 60 fallecimientos por 100.000 habitantes, y la séptima entre las mujeres, con una tasa anual de 17 muertes por 100.000 habitantes. Se ha venido dando por hecho que la causa última de mortalidad en la EPOC estaba asociada a sus exacerbaciones y/o la insuficiencia respiratoria. Esta visión procede de datos obtenidos en pacientes más graves que ingresaban en el hospital por insuficiencia respiratoria. Sin embargo en los estadios leves y moderados, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer ocupan un puesto más destacado. Estos resultados se han visto confirmados recientemente por el estudio controlado TORCH. De este modo, la mayoría de los pacientes con EPOC leve y moderada y una proporción importante de los pacientes más graves no van a morir por su EPOC⁴¹.

Desde un punto de vista exclusivamente respiratorio existen parámetros que se han asociado con mayor mortalidad. Posiblemente el más analizado haya sido la función pulmonar. En función de los valores del FEV1 pueden establecerse 4 niveles con supervivencias bien diferenciados: por encima del 50%, entre el 40% y el 49%, entre el 30% y el 39% y cuando es menor del 30%. Otras variables funcionales como el cociente entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total (IC/TLC) tienen un valor predictivo independiente de mortalidad. Tomando como valor de referencia el 25%, por debajo de este valor la mortalidad es claramente mayor. Otras variables como la prueba de esfuerzo, valorada con el test de marcha de 6 minutos, la disnea, la pérdida de peso no intencionada, la suma de varias de ellas en un índice⁴², o las exacerbaciones⁴³ han sido de capaces de predecir el riesgo de muerte en pacientes con EPOC.

Estas variables, en la práctica, identifican al paciente más grave, que tiene más probabilidades de morir por causa respiratoria. Pero, ¿qué sucede con los pacientes que mueren con EPOC por cáncer o patología cardiovascular?. Durante los últimos años se ha planteado que la EPOC podría, "per

se", favorecer la aparición de complicaciones cardiovasculares. Según esta hipótesis el estrés oxidativo y la inflamación sistémica que acompaña a la EPOC podrían ser el elemento de conexión con las enfermedades cardiovasculares, de manera que ambas afecciones compartirían una vía patogénica común. Se ha observado que los pacientes con EPOC, a diferencia de lo que sucede en fumadores sin obstrucción al flujo aéreo, presentan valores de proteína C reactiva en sangre por encima de 3 mg/l, concentraciones que se consideran de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. En línea con estos hallazgos, varios estudios observacionales han descrito que el FEV1 puede predecir enfermedad coronaria, incluso mejor que factores de riesgo ya establecidos como el colesterol sérico⁴⁴.

En un reciente estudio realizado en nuestro medio hemos encontrado que los pacientes con EPOC presentan una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular mayor que la reseñada en población general para estratos similares de edad. Se observa asimismo una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular, mientras que la cerebrovascular no difiere de la descrita en población general. Sin embargo, aunque la edad y los factores clásicos de riesgo cardiovascular se relacionaron con un incremento de la morbilidad cardiovascular, no observamos una relación con la gravedad de la limitación al flujo aéreo⁴⁵. También recientemente, se han publicado resultados similares en el ámbito anglosajón, en los cuales el efecto del FEV1 cayó drásticamente tras ajustar por otras variables⁴⁶. Estos resultados indican que, efectivamente, hay una relación entre EPOC y enfermedad cardiovascular, pero en gran parte explicable por la mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos (tabaquismo, edad avanzada, escasa actividad física, sobrepeso, hipertensión arterial o diabetes). La hipótesis de causalidad, por la cual la EPOC, a través de mecanismos inflamatorios sistémicos produce enfermedad cardiovascular, es atractiva pero no está demostrada, por lo que cualquier estrategia terapéutica sustentada sólo en esta teoría (estatinas, etc.) no se justificaría con la información actual.

El humo del tabaco puede producir cáncer de pulmón y EPOC. Se ha propuesto que la reducción de la función pulmonar, ajustando para el grado de tabaquismo, por mecanismos aún no bien identificados, puede ser otro factor de riesgo importante para desarrollar cáncer de pulmón⁴⁷. Para justificar esta asociación se ha propuesto que los genes involucrados en ambos procesos podrían ser comunes; también podría haber trastornos en la depuración de sustancias carcinógenas, o podría existir una asociación entre la respuesta inflamatoria que ocurre en la EPOC y el desarrollo de lesiones neoplásicas. Aunque aún se desconocen muchos aspectos de la relación entre EPOC y cáncer, estos pacientes deben considerarse de riesgo, por lo que podrían estar justi-

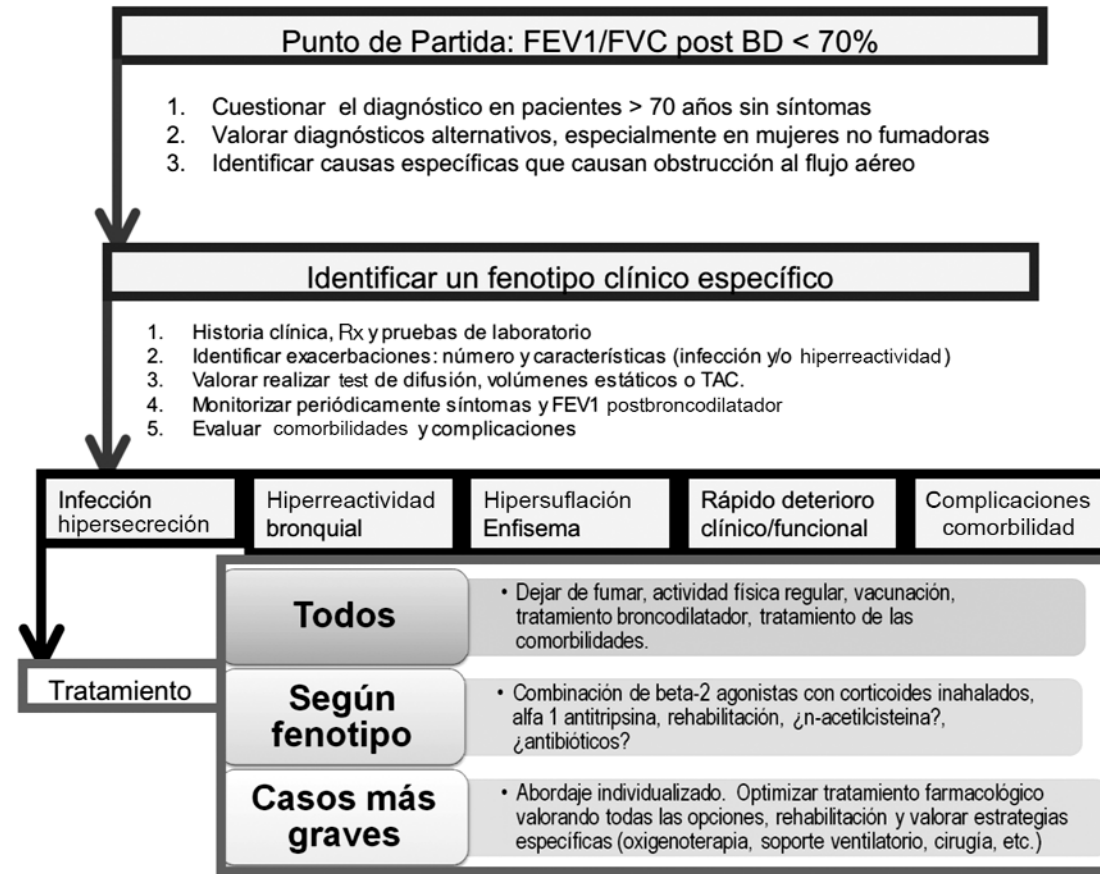


FIGURA 1.

ficadas estrategias más activas de diagnóstico precoz, aunque este aspecto deba valorarse específicamente antes de hacer recomendaciones generalizadas.

Cómo tratar

Lo primero que habría que preguntarse es por qué las guías clínicas tienen un pobre seguimiento por los médicos que tratan pacientes con EPOC^{4,5}. Como comentamos previamente, una razón puede ser que aún no se han identificado fenotipos que puedan ayudar a mejorar nuestro enfoque terapéutico pues, desde un punto de vista clínico, el paciente con EPOC tiene muchas peculiaridades que hacen difícil un abordaje estereotipado.

Por otro lado, casi todos los ensayos clínicos que han analizado la utilidad de los broncodilatadores, de los corticoides inhalados, o de otros fármacos han excluido artificialmente una parte importante de pacientes con EPOC. Herland et al⁴⁸ han estimado que por diversos motivos, de una población de pacientes con EPOC, sólo se acaba incluyendo un 17% que, además tienen unas características bien diferenciadas del resto de la población. ¿Qué sucede cuando intentamos

extrapolar los resultados al 83% restante?. Lo habitual es que el médico acabe estableciendo su propio criterio y trate en función de los síntomas, calidad de vida y exacerbaciones^{5,49}.

Conociendo las peculiaridades del enfermo con EPOC y las limitaciones de los ensayos clínicos, de la prueba broncodilatadora, y de las propias guías clínicas, el abordaje terapéutico debe ser individualizado, valorando en cada paciente el grado de respuesta (Figura 1). Si el paciente sólo tiene disnea ocasional, dejar de fumar, una actividad física regular, la vacunación antigripal y neumocócica y un broncodilatador pueden ser suficientes. Si la disnea es limitante, puede asociarse un beta-2 agonista de larga duración y/o un anticolinérgico de acción prolongada. Dado que existen diferentes respuestas con anticolinérgicos y beta-2 agonistas, en cada paciente debe valorarse cuál es el más eficaz en el control de los síntomas y en la mejoría funcional, y el que menos efectos secundarios le produce. Si a pesar de esta medida persiste con síntomas, presenta un rápido deterioro funcional, exacerbaciones frecuentes, o tiene una gran variabilidad en su obstrucción, está indicado introducir un tratamiento de prueba con corticoides inhalados asociados a un beta-2 ago-

nista de larga duración, independientemente del valor de FEV1 basal. Establecer puntos de corte en un 50% o en un 60% para recomendar alguno de estos tratamientos, sólo sirve para establecer pautas generales, pero aplicar estos puntos de corte de forma estricta en nuestra práctica clínica puede generar decisiones erróneas en un determinado paciente, que repercutirán negativamente en su estado de salud. En los pacientes más graves, sólo un amplio conocimiento de nuestro arsenal terapéutico (rehabilitación, fármacos, oxigenoterapia, soporte ventilatorio, técnicas endoscópicas, cirugía, etc.) y saber que su estado de salud puede estar condicionado por enfermedades asociadas, nos permitirán un manejo de forma racional, ya que las directrices de las guías clínicas ayudan a reducir la incertidumbre, pero no permiten establecer pautas de forma individualizada. En los próximos años tendremos a nuestra disposición nuevos fármacos pero no se esperan avances terapéuticos que cambien drásticamente nuestra forma de tratar la EPOC. Posiblemente ese cambio sólo venga cuando revisemos "drásticamente" nuestra forma de entender la EPOC.

BIBLIOGRAFIA

1. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol 2008; 44:271-81.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. www.goldcopd.com.
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004; 23: 932-46. I
4. Izquierdo JL, Rodríguez JM, de Lucas P, Martín Centeno A, Gobartt E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). Rev Clin Esp. 2008; 208: 18-25.
5. Glaab T, Banik N, Rutschmann OT, Wencker M. National Survey of Guideline-Compliant COPD Management Among Pneumologists and Primary Care Physicians. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006, 3:3, 141 — 148
6. Sobradillo Peña V, Miratvilles M., Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiologic study. Chest 2000; 118: 981-989.
7. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Rodríguez González Moro, JM, De Lucas Ramos P, Gaspar Alonso Vega G. Fiabilidad del diagnóstico de la EPOC en Atención primaria y neumología en España. Factores predictivos. Arch Bronconeumol 2003; 39: 203-208.

8. Soriano JB, Maier WC, Egger P, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. Thorax 2000; 55: 789-794.
9. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. MMWR Surveill Summ 2002; 51: 1–16.
10. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates. What is the true burden of disease?. Chest 2003; 123: 1684-1692.
11. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. Chest 2000; 117: Suppl. 2, 339S–345S.
12. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. Eur Respir J 2003; 22: 268–273.
13. Roberts SD, Farber MO, Knox, KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, Wood KL. FEV1/FVC of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. Chest 2006; 130: 200-2006.
14. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J 2002; 20:1117–1122.
15. Mannino DM, Buist S, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: What defines abnormal lung function?. Thorax. 2007; 62: 237-41.
16. Enright P. Does screening for COPD by primary care physicians have the potential to cause more harm than good?. Chest 2006; 129; 833-834.
17. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2008; 148: 529-34.
18. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, Kesten S. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. Eur Respir J. 2008; 31:742-50.
19. Soriano JB, Mannino DM. Reversing concepts on COPD irreversibility. Eur Respir J. 2008.;31: 695-6.
20. Gross NJ. Responses to steroids and bronchodilators in COPD in the ISOLDE trial: the fat lady sings on. Thorax 2003; 58: 647-648.
21. Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 814-819.
22. Fernández Francés J, Izquierdo Alonso JL. Evaluación de la respuesta broncodilatadora con agonistas beta en acientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 1995; 31: 270-275.
23. Nisar M, Earis JE, Pearson MG, et al. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 555-559.

24. Gross NJ. Outcome measurements in COPD. *Chest* 2003; 123: 1325-1327.
25. Dompeling E, Van Schayck CP, Molema J, et al. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD; reproducibility and dependence of prebronchodilator FEV1. *Eur Respir J* 1992; 5: 975-981.
26. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659-664.
27. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax*. 2003; 58: 654-8.
28. Smith HR, Irvin ChG, Cherniack RM. The utility of spirometry in the diagnosis of reversible airways obstruction. *Chest* 1992; 101: 1577-81
29. Izquierdo JL, Malo R. Otras formas de broncodilatación. *Arch bronconeumol* 2004; 23-2.
30. Izquierdo Alonso JL, Sánchez hernández I, Almonacid C. El cáncer de pulmón en la mujer. *Arch Bronconeumol* 2006. 42. (supl 2): 18-23.
31. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370:741-50.
32. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005. 366:1875-81.
33. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Pertuze J, Victora CG; Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007; 30:1180-5.
34. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, Wardlaw AJ, Pavord IA. Clinical, Radiologic, and Induced Sputum Features of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Nonsmokers. A Descriptive Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1078-1083.
35. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006; 27: 542-6.
36. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice C; for the Veterans Aging Cohort 5 Project Team. Increased COPD Among HIV-Positive Compared to HIV-Negative Veterans. *CHEST* 2006; 130:1326-1333.
37. Kim WD, Eidelman D, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta M, Cosío MG. Centrilobular and Panlobular emphysema in smokers. Two Distinct morphological and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1385-1390.
38. Saetta M, Kim WD, Izquierdo JL, Ghezzi H, Cosío MG. Extent of centrilobular and panacinar emphysema in smokers' lungs: pathological and mechanical implications. *Eur Respir J* 1994; 7: 664-671.
39. Izquierdo Alonso JL, Sánchez Hernández I, Fernández Francés J, Castelao Naval J, Carrillo Arias F, Gallardo Carrasco J. Utility of transfer factor to detect different bronchopulmonary responses in patients with COPD. *Respiration*. 1998; 65: 282-2886
40. Izquierdo JL, Almonacid C, Parra T, Perez J. Inflamación y estrés oxidativo en dos fenotipos de EPOC. *Arch Bronconeumol* 2006. 42. 332-337.
41. Soriano J, Izquierdo JL. La EPOC en la vida y en la muerte. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 421-422.
42. 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; 350: 1005-12.
43. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
44. Izquierdo Alonso JL, Arroyo Espliguero R. EPOC y riesgo Cardiovascular. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41; 410-412.
45. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE) *Arch Bronconeumol*. 2008; 238:233-8.
46. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax*. 2008 Feb 1; [Epub ahead of print].
47. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SFP, Pare PD, Sin D. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 570-575.
48. Herland K, Akselsen JP, Skjærnesberg OH, Bjørner L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respiratory Medicine* 2005; 99, 11-19.
49. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Bellón Cano JM, Rodríguez González Moro JM, De Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 63-70.

Estrategia diagnóstica en el Síndrome de Apnea-Hipopnea obstructiva del Sueño (SAHS)

MERCÉ MAYOS PÉREZ

Departamento de Neumología,
Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau. Barcelona

Correspondencia: Avda. Sant Antoni M.ª Claret 167
Barcelona 08025

e-mail: mmayos@santpau.es

RESUMEN

La polisomnografía (PSG) nocturna supervisada es el procedimiento diagnóstico de referencia en el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS). La desproporción entre los recursos disponibles y la demanda asistencial ha propiciado el desarrollo de métodos de diagnóstico más sencillos. La poligrafía respiratoria (PR) es un método simplificado que consiste en la monitorización de las variables cardiorrespiratorias. Con los actuales equipos portátiles, el estudio puede realizarse incluso en el domicilio del paciente, lo que comporta ventajas económicas y también proporciona un mayor confort al enfermo que permanece durante el registro en su medio habitual. Estas ventajas sin embargo se han de matizar porque dependen de la correcta selección de los pacientes a estudio y de la experiencia del personal que realiza la lectura. Además, los equipos portátiles deben valorarse siempre en las condiciones de uso para el que se pretende destinar. En el caso de discrepancia entre la clínica y el resultado de la poligrafía respiratoria, se deberá realizar un estudio polisomnográfico convencional.

El futuro inmediato del diagnóstico del SAHS precisa de la incorporación de nuevos sistemas de detección simplificados y de estrategias de manejo que incorporen a todos los niveles asistenciales implicados, desde el centro de referencia en el hospital terciario, a los centros colaboradores y la medicina primaria. La formación y la coordinación entre todos los niveles son la clave para el desarrollo adecuado de estas estrategias.

PALABRAS CLAVE: SAHS, poligrafía, diagnóstico.

Introducción

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) es una entidad clínica frecuente en la población general^{1,2} que se caracteriza por un cuadro de somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos, metabólicos y cardiorrespiratorios secundarios a los episodios repetidos de colapso de la vía aérea superior durante el sueño³. El SAHS puede provocar un estado de inflamación sistémica que predispone al paciente a padecer enfermedad cardiovascular y cerebrovascular⁴. La gravedad del síndrome se define por el índice de apnea-hipopnea (IAH) que se obtiene al dividir el número de apneas (oclusión total) y de hipopneas (oclusión parcial) por las horas de sueño. Un IAH superior a 5-10 se considera anormal aunque para diagnosticar un SAHS, el

IAH debe asociarse a síntomas clínicos⁵. Recientemente, la Academia Americana de la Medicina del Sueño (AASM) ha definido el SAHS como la presencia de un índice de alteración respiratoria (IAR) anormal, considerado como la suma del IAH y los esfuerzos respiratorios asociados a los microdespertares (ERAM). Un IAR > 5 asociado con síntomas y signos clínicos relevantes se considera diagnóstico de SAHS⁵.

La somnolencia diurna es uno de los síntomas principales del paciente con SAHS y contribuye, junto a la alteración de las funciones cognitivas (falta de concentración, pérdida de memoria, dificultad de coordinación) al deterioro de la calidad de vida. Desde el punto de vista epidemiológico, numerosos estudios apoyan la relación entre el SAHS no tratado y el deterioro de la

calidad de vida⁶, los accidentes de tráfico^{7,8} la aparición de complicaciones cardiovasculares^{9,16}, cerebro-vasculares¹⁷, y el aumento de la mortalidad¹⁸. El retraso en el diagnóstico de un paciente con SAHS conlleva un incremento en el consumo de recursos sanitarios¹⁹.

La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) se considera el tratamiento de elección en los casos sintomáticos o en los que se asocia a enfermedad cardiovascular relevante²⁰. Su uso ha demostrado mejorar los síntomas clínicos, la calidad de vida y el índice de apneas-hipopneas, así como disminuir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular¹⁸. Se estima que en nuestro país cerca del 25% de la población general adulta en edades medias tiene un IAH anormal y que, como mínimo, un millón doscientas mil personas padecen un SAHS clínicamente relevante susceptible de tratamiento con CPAP. Sin embargo, el porcentaje de población diagnosticado hasta la actualidad dista mucho de ser el adecuado²¹. Por este motivo es importante para el manejo de la entidad diseñar estrategias de diagnóstico y de tratamiento adecuadas a los recursos y al conocimiento existente.

Diagnóstico del Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño

El diagnóstico del SAHS se ha de basar en la historia clínica y en la demostración objetiva del trastorno respiratorio durante el sueño. La historia clínica en el paciente con SAHS tiene que estar dirigida a determinar el diagnóstico pero también a valorar la intensidad de la enfermedad, su impacto sobre la calidad de vida del paciente y la posible asociación con enfermedad cardiovascular, respiratoria o cerebrovascular.

Los síntomas clínicos de presentación más frecuentes son el ronquido nocturno, la observación de apneas por parte del compañero de habitación y la somnolencia diurna, todos ellos síntomas de gran inespecificidad. El paciente con SAHS puede sin embargo consultar por otros síntomas y ser detectado ante diversas situaciones clínicas²². En la tabla I se resumen los diferentes síntomas de presentación según la especialidad de consulta. En general, la historia clínica, aún practicada por personal entrenado, tiene una baja sensibilidad y especificidad para detectar al paciente con SAHS^{23,24}. Los valores mejoran cuando combinada con otros parámetros clínicos se analiza mediante modelos matemáticos^{23, 25}. Probablemente, la utilidad fundamental de estas ecuaciones matemáticas es la de establecer una probabilidad "a priori" que oriente hacia el tipo y la prioridad del estudio diagnóstico.

Para la demostración objetiva del trastorno respiratorio será necesaria la realización de un estudio durante el sueño que detecte las diferentes alteraciones (apneas, hipopneas y episodios de limitación de flujo) y sus consecuencias inmediatas (desatu-

ración arterial, microdespertares, trastornos del ritmo, etc). La "American Sleep Disorders Association" (ASDA) estableció en 1994^{26,27} cuatro niveles de estudio para la evaluación de los trastornos respiratorios durante el sueño :

Nivel 1: Polisomnografía (PSG) convencional supervisada durante todo el estudio (>7 canales).

Nivel 2: Polisomnografía portátil no supervisada (>7 canales).

Nivel 3: Estudios no supervisados en los que se registran las variables cardiorrespiratorias (4-7 canales).

Nivel 4: Monitorización única de una o dos variables cardiorrespiratorias, para el que la pulsioximetría es un claro ejemplo.

En la práctica clínica, para el diagnóstico del SAHS se utilizan fundamentalmente los equipos de nivel 1 -polisomnografía convencional- y los ya muy extendidos equipos de nivel 3, poligrafía respiratoria. Se dispone de escasa evidencia en la literatura sobre la utilización de equipos de PSG portátil (nivel 2). Los sistemas con uno o dos canales (nivel 4) no deben utilizarse para el diagnóstico sino que su papel fundamental se centra en la detección y priorización de los pacientes de riesgo.

• Polisomnografía

La polisomnografía nocturna (PSG) es el procedimiento diagnóstico de referencia en el SAHS⁵. Consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y respiratorias que nos permiten evaluar la cantidad y la calidad del sueño, así como identificar los diferentes eventos respiratorios y su repercusión cardiorrespiratoria y neurofisiológica. Es una exploración relativamente costosa y técnicamente compleja que no está al alcance de muchos centros. Un estudio reciente sobre los recursos y demoras para el diagnóstico del SAHS en nuestro país muestra evidentes deficiencias en la red pública de hospitales en cuanto a la capacidad para realizar estudios polisomnográficos²¹. Aunque estos recursos han aumentado progresivamente en los últimos años, el incremento no ha sido paralelo al de la demanda asistencial que genera el SAHS.

Las consecuencias de esta escasez de medios técnicos y humanos para el diagnóstico y el tratamiento del SAHS ha motivado la aparición de prolongadas e inaceptables listas de espera. La utilización de métodos de diagnóstico más sencillos y asequibles es imprescindible para el abordaje de la entidad.

• Poligrafía respiratoria

La poligrafía respiratoria (PR) consiste en la monitorización y registro de todas o algunas de las variables cardiorrespiratorias de la polisomnografía convencional^{26,27}. Es un método más sencillo y económico, aunque sus ventajas se han de relativizar porque los resultados dependen de diversos factores como son, la correcta selección de los pacientes a estudio, la experiencia del personal que realiza la lectura, la estrategia diagnóstica que se



FIGURA 1. Ejemplo de poligrafía respiratoria diagnóstica en la que se registra el flujo nasal mediante cánula y el oronasal mediante termistor, los movimientos toracoabdominales, la saturación arterial, el ronquido y la postura corporal. Se observan repetidos episodios de apnea obstructiva que finalizan en ronquido y desaturación arterial.

adopta y la validación previa del equipo de registro. El número de señales que permite monitorizar varía en los diferentes equipos. Como mínimo es recomendable registrar el ronquido, el flujo nasal y bucal, el esfuerzo respiratorio y la saturación arterial (figura 1). Las características técnicas de los biosensores que se recomiendan en los equipos de poligrafía son las mismas que para la polisomnografía convencional²⁸. Algunos equipos de poligrafía permiten la visualización en tiempo real del estudio mientras que en otros el registro se almacena en una tarjeta de memoria y debe analizarse con posterioridad. Todos los modelos de polígrafo deben haber sido validados previamente con un polisomnógrafo convencional.

A diferencia de la polisomnografía convencional, en la poligrafía no se registran las variables neurofisiológicas. Aunque para algunos autores estas variables tienen un valor relativo en el diagnóstico del paciente con SAHS²⁹, lo cierto es que su ausencia limita la interpretación del estudio en varios aspectos³⁰:

1. Para calcular los índices, el denominador tiene que ser el tiempo de registro, ya que no se conoce el tiempo total de sue-

ño. Ello puede dar lugar a falsos negativos en caso de que el paciente no haya dormido correctamente.

2. La imposibilidad de detectar los microdespertares o *arousals* hace que pudieran pasar desapercibidos en un estudio de estas características los eventos respiratorios (hipopneas o episodios de incremento de resistencia de vías aéreas superiores) que cursen con microdespertar pero sin caída de la SaO₂.

3. No permite conocer la estructura ni la calidad del sueño por lo que la interpretación final de una poligrafía respiratoria siempre debe hacerse con precaución y en el contexto de la clínica del paciente.

Siempre se tendrá en cuenta que en el caso de discrepancia entre la clínica y el resultado de la poligrafía respiratoria, se deberá realizar un estudio polisomnográfico convencional. La PSG y la PR son técnicas complementarias; una unidad de sueño completa debe contar con ambos sistemas. En aquellos centros en que no se disponga de polisomnografía convencional, el trabajo siempre se deberá realizar en coordinación con una unidad de referencia.

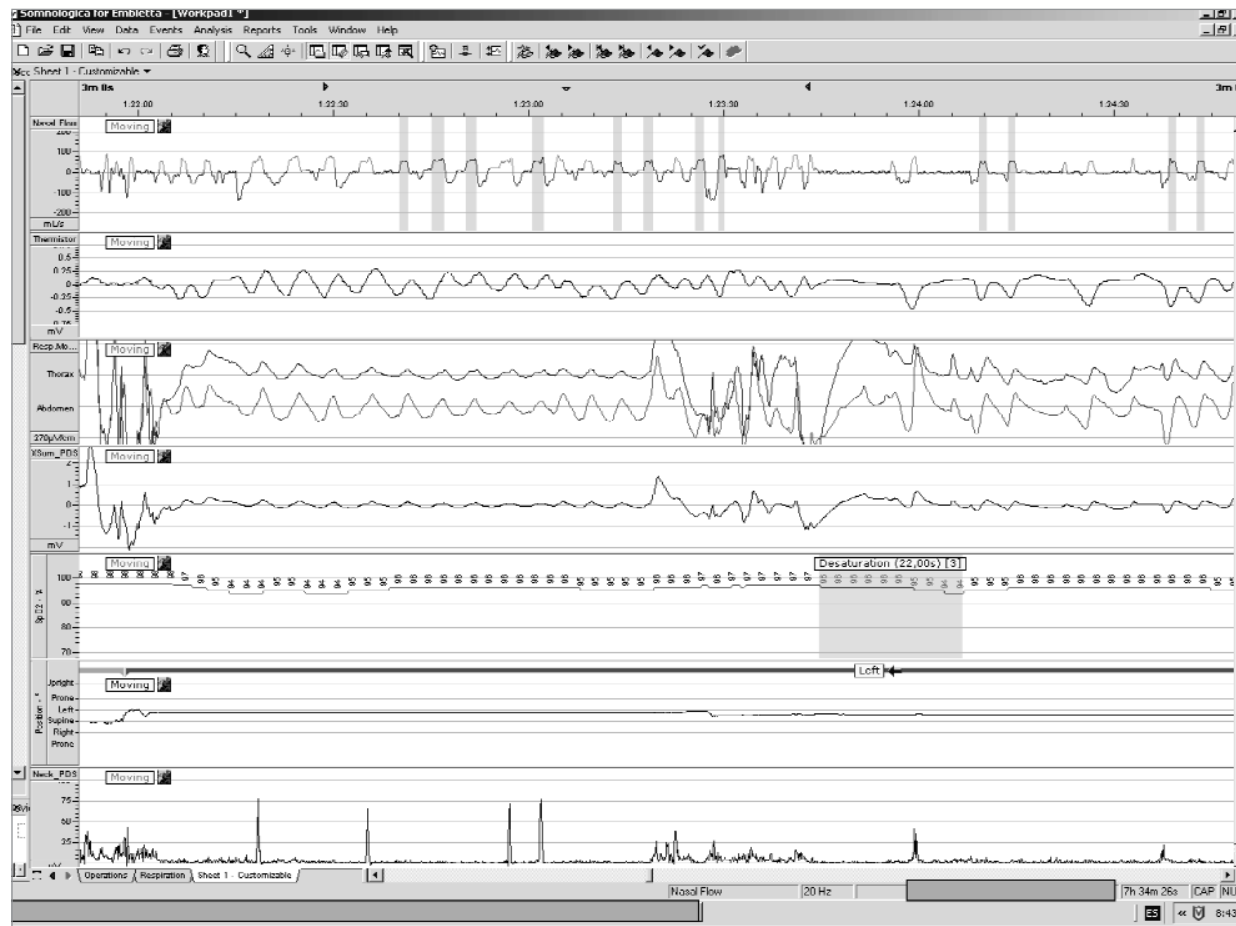


FIGURA 2. Ejemplo de poligrafía respiratoria con múltiples artefactos, incluida desaturación arterial, debidos a movimiento.

• Poligrafía respiratoria domiciliaria.

Gran parte de los equipos actuales de poligrafía respiratoria son portátiles y permiten su empleo fuera del ámbito hospitalario. Estos sistemas almacenan los registros en tarjetas de memoria para su posterior volcado e interpretación; incluso permiten enviar señales por módem, redes locales e incluso por Internet. El estudio domiciliario puede aportar ventajas económicas, se realiza en condiciones más próximas a las habituales del enfermo y proporciona un mayor confort al paciente, que permanece durante el registro en su medio habitual.

En nuestro país la práctica de PR domiciliaria es bastante común y ha crecido de forma importante en los últimos años. En 1994 sólo 16 centros de la red pública asistencial hacían estudios de sueño en el domicilio³¹. En el 2005, 168 centros de la red pública y privada realizaban poligrafías respiratorias para el diagnóstico del SAHS, el 51% de las cuales se llevaron a cabo en el domicilio²¹.

• Consideraciones para la realización de estudios diagnósticos domiciliarios:

El método de trabajo para la práctica de los estudios domiciliarios varía entre los diferentes centros. Se trata de usar una sistemática de trabajo adaptada al entorno, las características y posibilidades de cada centro. Los equipos pueden ser conectados al paciente en el hospital por personal técnico, con lo que el paciente se lo lleva puesto a su domicilio para devolverlo al día siguiente. En otros casos, el paciente se lleva el equipo a su casa y él mismo se lo instala antes de dormir, pero el riesgo de que la señal sea defectuosa aumenta. Finalmente, en otros centros es el técnico el que se desplaza al domicilio del paciente e instala el equipo. En este último supuesto, el procedimiento es mucho más costoso aunque posiblemente el número de problemas técnicos sea menor. En todos los casos es el propio paciente el encargado de devolver al centro, a la mañana siguiente, el equipo utilizado.

Siempre que usemos un sistema PR es conveniente que el paciente rellene un cuestionario con respuestas tales como la ho-

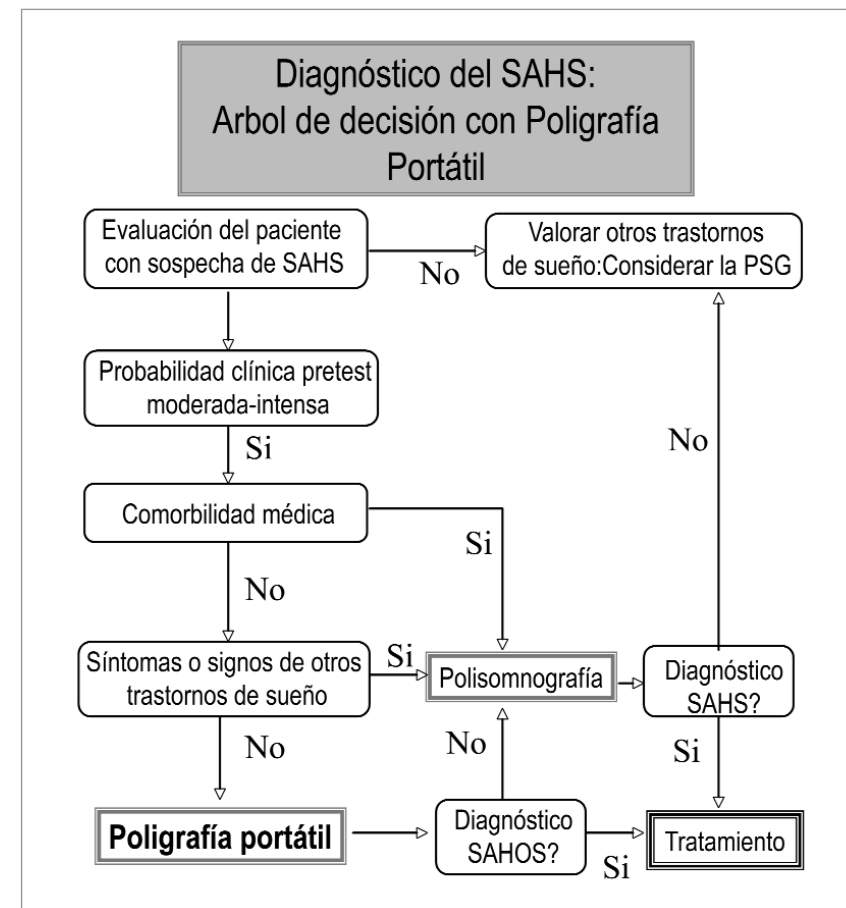


FIGURA 3. Algoritmo de manejo del paciente con sospecha de SAHS. Tomado de ref. 43

ra en que se fue a la cama el día del estudio, la hora aproximada a la que cree que se durmió y la hora a la cual estima que se despertó. Será importante también recoger la impresión subjetiva del paciente sobre la calidad del sueño. Todos estos datos ayudarán sin duda en la interpretación del registro poligráfico.

Por otra parte, cualquier equipo de poligrafía respiratoria, tanto para uso en el domicilio como en el laboratorio, debe de estar debidamente validado. En este sentido, los estudios publicados muestran amplios márgenes de sensibilidad y especificidad, que varían entre el 63% y el 93% para la sensibilidad y entre el 33% y el 93% de especificidad^{32,34}. Esta variabilidad no permite extraer conclusiones globales, y se recomienda que cada equipo sea validado en el contexto en el que se pretende emplear. Los resultados de la validación obtenidos por personal experto en las condiciones de un laboratorio de sueño, pueden ser considerablemente diferentes a los resultados obtenidos por un grupo menos experimentado. Asimismo, una validación llevada a cabo en una población seleccionada de pacientes puede tener un valor diferente si se aplica a otra población sin cribado clínico previo. Incluso en un mismo centro pueden cambiar las características de la población de estudio a lo largo de los años, de tal manera que en una primera etapa se reciban pacientes con elevada prevalencia de SAHS y que ésta disminuya con el tiempo.

La validación en la primera etapa podría no ser válida en la segunda.

También es importante considerar cual va ser el uso futuro del equipo de PR, en el laboratorio de sueño o en el domicilio del paciente. En la literatura se recogen numerosos estudios de validación de equipos portátiles de PR pero la mayoría se han realizado en laboratorios de sueño, en presencia de técnicos de sueño y de forma vigilada^{34,37}. Muy pocos estudios de validación se efectuaron en el domicilio del paciente^{38,42}. Los resultados de la validación en el laboratorio no son aplicables al uso ambulatorio, especialmente en lo que hace referencia a la relación coste-beneficio. El estudio domiciliario ahorra el uso de la cama hospitalaria y el tiempo que el técnico dedica a supervisarlos pero puede condicionar un incremento del número de pruebas no válidas por problemas técnicos u otras causas. Asimismo, el consumo de material fungible es mayor y el deterioro de los equipos empleados en el domicilio es más rápido que en su utilización hospitalaria. Todos estos aspectos deben tenerse en cuenta a la hora de valorar los costes del procedimiento⁴².

Recientemente la Sociedad Americana de Medicina del Sueño (AASM), ha publicado

unas guías clínicas para el uso de los equipos portátiles en el diagnóstico del paciente con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. En las guías se señalan puntos importantes relativos a las indicaciones y las características de estos estudios⁴³.

- a) El estudio del paciente con SAHS debe realizarse siempre en el contexto de una adecuada evaluación clínica llevada a cabo por personal cualificado. La valoración clínica permitirá detectar pacientes con comorbilidad médica o psiquiátrica, así como sospechar otros trastornos de sueño.
- b) La interpretación del estudio también deberá ser realizada por personal cualificado y entrenado, que sepa detectar las fuentes de error (figura 2) y realizar un adecuado diagnóstico diferencial.
- c) Los estudios con equipos portátiles están indicados en el diagnóstico del SAHS como alternativa a la PSG en pacientes con probabilidad "a priori" elevada. El uso de equipos portátiles no estará indicado en aquellos pacientes con comorbilidad relevante como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad neuromuscular o la insuficiencia cardíaca congestiva. Evidentemente tampoco estará indicado

en pacientes en los que se sospechen otros trastornos de sueño como apnea central, hipoventilación, movimientos periódicos de extremidades, insomnio, parasomnias, trastornos del ritmo circadiano o narcolepsia.

- d) No deben utilizarse para el cribado de la enfermedad en población general asintomática, ya que la mayoría de estudios de validación se han realizado en población previamente cribada y con elevada probabilidad "a priori". No hay estudios diseñados para distinguir entre enfermedad ligera y grave por lo que es posible que se produzca un sesgo en pacientes con SAHS leve. Por otra parte, hay muy pocos datos sobre su uso en la población pediátrica, así como en población de avanzada edad en la que el SAHS suele asociarse a otras enfermedades.
- e) Los estudios con equipo portátil estarán indicados en pacientes en los que el diagnóstico del SAHS no sea posible realizarlo en el laboratorio por inmovilidad o enfermedad crítica.
- f) Por último, estarán indicados en la monitorización de la respuesta del tratamiento del SAHS con otras alternativas dife-

rentes a la CPAP tales como, cirugía de la vía aérea superior, prótesis de avance mandibular o pérdida de peso.

Estrategia diagnóstica en el Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño

Conforme aumenta el grado de conocimiento de la entidad por parte de la profesión médica y también en el entorno social, se incrementa el número de consultas y las derivaciones de pacientes por sospecha de SAHS. En muchas ocasiones los síntomas de consulta son dudosos o están solapados los de otras entidades. Para el correcto abordaje del paciente propuesto para estudio de SAHS, el clínico con experiencia deberá valorar los datos clínicos, las características demográficas, los factores predisponentes y precipitantes y los antecedentes familiares. Con todo ello elaborará la estrategia diagnóstica más adecuada se-

gún el tipo de paciente, el grado de sospecha y la gravedad de la enfermedad. La evaluación del SAHS podrá realizarse con una poligrafía respiratoria, practicada en el hospital o en el domicilio del paciente, o mediante una polisomnografía convencional. Es evidente que en esta estrategia de manejo, influirán el lugar de residencia, los recursos disponibles y las características de cada centro. En la figura 3 se describe el algoritmo de trabajo propuesto recientemente por la AASM en el que se delimitan las indicaciones de las diferentes alternativas diagnósticas según la probabilidad pretest, la gravedad de los síntomas y la comorbilidad asociada.

Cuando se opte por el manejo domiciliario hay que tener en cuenta que un porcentaje de los estudios practicados deberán ser repetidos por problemas técnicos. Por otra parte, una prueba de sueño negativa con una clínica altamente sugestiva de SAHS será indicación de PSG tan completa como sea necesario, incluyendo variables neurofisiológicas, respiratorias y cardíacas. Si se estima oportuno se realizarán otras mediciones objetivas de la somnolencia más complejas, como el tiempo de latencia múltiple de sueño (TLMS).

La consecución del algoritmo diagnóstico lleva implícita la necesidad de coordinar el trabajo entre centros con diferente nivel de complejidad. El Consenso Español sobre el SAHS señala repetidamente la necesidad de que todas las unidades de sueño que no disponibilidad de PSG y usen la PR para el diagnóstico del SAHS (unidades respiratorias de trastornos del sueño, URTS) trabajen en coordinación con unidades de referencia. Estas unidades con disposición de PSG y PR además de tener formación y experiencia en todos los trastornos del sueño, deben dar apoyo y prioridad a las URTS para la solución de los casos remitidos.

Perspectivas de futuro en el diagnóstico del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño

El futuro inmediato del diagnóstico del SAHS precisa de la incorporación y la coordinación de todos los niveles asistenciales implicados, desde el centro de referencia en el hospital terciario hasta la medicina primaria. Es esencial que los médicos de asistencia primaria, con los que deben establecerse protocolos de derivación consensuados, se involucren tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del paciente con SAHS. Esto implicará la realización de un trabajo coordinado y multidireccional entre centros de referencia que dispongan de laboratorio de sueño completo, centros colaboradores con posibilidad de utilizar métodos de diagnóstico pero sin PSG y los médicos de atención

primaria. Es importante destacar que en nuestro país ya existen experiencias positivas en este sentido^{44,45}.

Se deberán validar también nuevas estrategias de manejo basadas no tanto en la correspondencia de los resultados de un equipo diagnóstico con los de la polisomnografía convencional sino centradas en los resultados del tratamiento. Muy recientemente se ha publicado un interesante estudio⁴⁶ en el que se analiza la eficacia de un algoritmo de trabajo que incluye métodos de cribado clínico, diagnóstico domiciliario y nivelación de la presión óptima de CPAP con equipos automáticos, también en el domicilio. Los resultados fueron comparables a los del estudio convencional con PSG en términos de eficacia de la CPAP para reducir el IAH y la somnolencia diurna. Tampoco se encontraron diferencias en el grado de adherencia al tratamiento a los tres meses. Hay que destacar que todos los pacientes, tanto los del brazo convencional como ambulatorio, fueron adiestrados en el uso de la CPAP por personal preparado. Los buenos resultados animan a validar la estrategia en poblaciones más amplias y menos sesgadas.

El futuro del manejo del SAHS también pasa por la incorporación de nuevos equipos de estudio, técnicamente complejos pero de manejo sencillo que permitan su utilización generalizada, siempre bajo una correcta formación sobre su uso y limitaciones. Los sistemas monocanal de detección de flujo (Figura 4) son una buena alternativa que deberá ser validada para su utilización en el domicilio del paciente por personal no experto y en las poblaciones de cribado en las que se pretenda su uso posterior.

Por último, la telemedicina se ha de contemplar como perspectiva de futuro para la integración de todos los niveles asistenciales implicados en el manejo del paciente con SAHS. La Organización Mundial de la Salud define a la telemedicina como "las actividades, los servicios y los sistemas relacionados con la salud que tienen lugar a distancia, por medio de las técnicas de la información y comunicación, para fines de fomento de la salud, la lucha contra las enfermedades y la atención sanitaria, así como la educación, la gestión y las investigaciones en la esfera de la salud". De esta definición se deriva que la telemedicina debe posibilitar la optimización de los recursos humanos y técnicos en el ámbito clínico, administrativo y educativo. Aunque la experiencia con la telemedicina en el campo del SAHS es todavía escasa, los datos iniciales son prometedores. Así, Pelletier-Fleury^{47,48} obtuvieron un mayor número de estudios inválidos en la polisomnografía domiciliar que en el estudio telemático (23,4% versus 11,2%) que fue valorado como más confortable en el 55% de los pacientes estudiados frente al 41% que prefirió la polisomnografía domiciliar. Sin embargo, el coste del estudio telemático fue un 159% superior al del estudio domiciliario. Es previsible que en un futuro, los costes disminuyan en relación al abaratamiento de los medios informáticos.

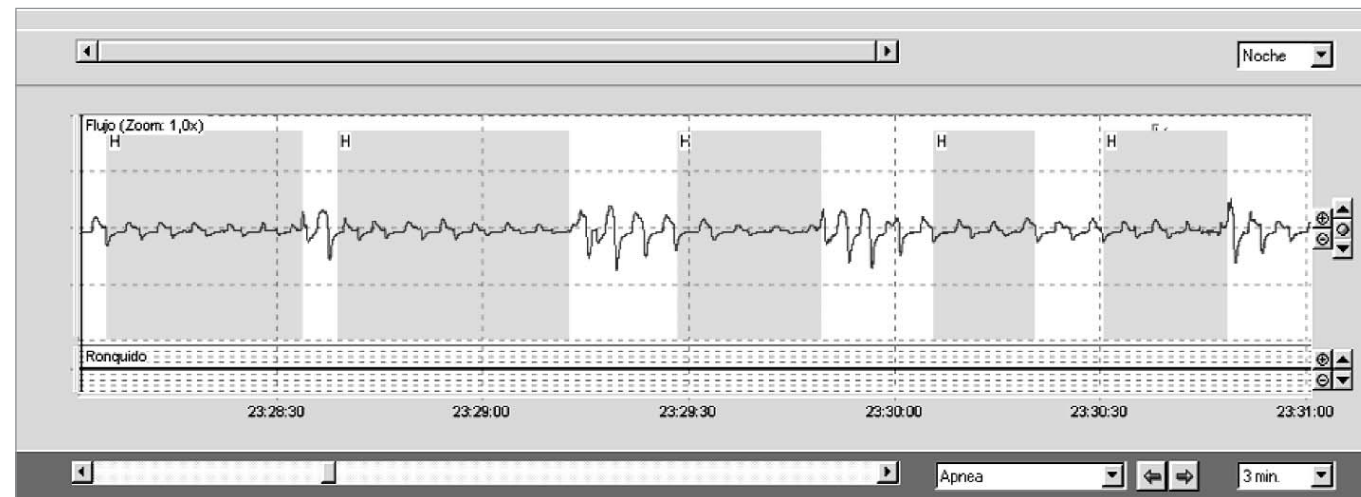
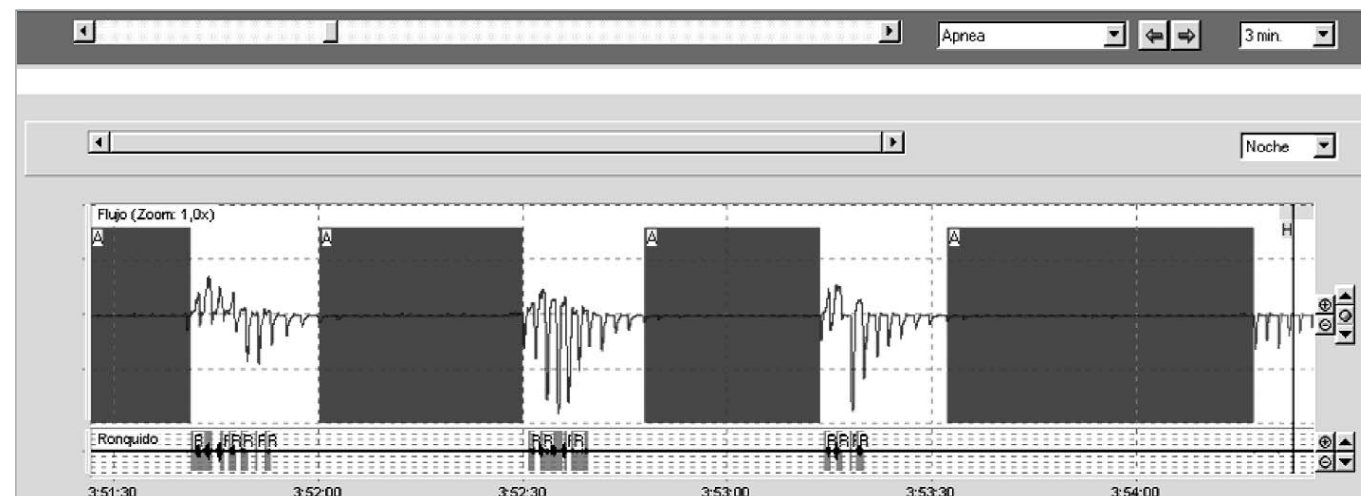


FIGURA 4. Ejemplo de registro con sistema monocanal detector de flujo nasal. En el panel superior se observa un trazado típico con hipopneas y en el inferior con apneas.



Conclusiones

El manejo del SAHS se enfrenta inevitablemente a la desproporción existente entre la demanda asistencial del problema y los recursos disponibles para su diagnóstico y tratamiento. El aumento del número y de la dotación de los laboratorios de sueño y de centros con posibilidades de diagnóstico constituye sólo una parte de las medidas necesarias para resolver el problema. Hay que validar nuevas técnicas simplificadas de diagnóstico y nuevas estrategias de manejo que faciliten el acceso del paciente al tratamiento con CPAP. Se ha de incorporar a los médicos de atención primaria en el proceso diagnóstico y en el seguimiento del paciente con SAHS estableciendo pautas conjuntas de trabajo entre la atención primaria y la especializada. El médico de primaria deberá contar con sistemas sencillos de criba (cuestionarios rápidos y pruebas simples) que le permitan descartar a los pacientes de baja probabilidad y enviar, a las unidades de sueño, a los pacientes con sospecha de SAHS con la debida prioridad. Así mismo, deberá recibir formación en el control del tratamiento y, especialmente, en el manejo, cumplimiento y efectos secundarios de la CPAP.

Finalmente, es imprescindible que todo el personal sanitario que participa en el proceso diagnóstico haya recibido la formación y el entrenamiento suficiente en patología del sueño y trabajo de forma coordinada para optimizar los recursos disponibles.

BIBLIOGRAFIA

- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328:1230-1235.
- Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689.
- Grupo Español de Sueño (GES). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol.* 2005;41 Supl 4: 1-110.
- Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J.* 2005;46:801-809.
- American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22:667-689.
- Engleman HM, Douglas NJ. Sleepiness, cognitive function and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:618-622
- Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J, and the Cooperative Group Burgos-Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999;340:847-851.

- Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AGN. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:18-22.
- Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-109.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ST, Newman AB, Nieto FJ et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(1):19-25.
- Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraizi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea - A 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(2):159-165.
- Leung RST, Bradley D. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2147-2165.
- Newman AB, Nieto J, Guirdry U, Lind BK, Redline S, Sharar E et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:50-59.
- Nieto FK, Young TB, Lind BK, Sahar E, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-1836.
- Lavie P, Herer P., Hofstein V. Obstructive Sleep Apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-482.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Eng J Med* 2000;342:1378-1384.
- Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:375-380.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep-apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
- Krieger MH, Ross L, Delaive K et al. Utilization of health care services in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:111-116.
- Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol.* 1998;34:204-206.
- Masa F, Barbé F, Capote F, Chiner E, Diaz de Atauri J, Durán J, et al. Recursos y demoras en el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol* 2007;43:188-198
- Schlosshan D, Elliott MW. Sleep 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59:347-352
- Viner S, Salía JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea?. *Ann Intern Med.* 1991;115: 356-359.

- Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:118-1122.
- Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmens JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1279-1285.
- Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994;17:372-377.
- Chesson AL Jr, Ferber RA, Fry JM, et al. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:423-487.
- The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. *J Clin Sleep Med* 2007;3:99-246.
- Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet.* 1992;339:347-350.
- Douglas NJ, Home diagnosis of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2003;7:53-59.
- Duran-Cantolla J, Amilibia J, Barbé F, et al. Grupo de Trabajo del Área de Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño. Disponibilidad de recursos técnicos para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño en los hospitales de la red pública del estado. *Arch Bronconeumol* 1995;31:463-469.
- US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Systematic Review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *AHCPR Pub N° 99-E001.* October 1999.
- Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000;23:519-532.
- Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003;124:1543-1579.
- Jimenez A, Golpe R, Carpizo R, De la Roza C, Fernandez S, García MM. Validación de un equipo de tres canales (Oxiflow, Edentec) para el diagnóstico de la apnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 2000;36:7-12.
- Durán Cantolla J, Esnaola Sukia S, Rubio Aramendi R, Egea Santaolalla C. Validez de un sistema portátil (MESAM IV) para el diagnóstico del síndrome de apnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 1994;30:331-338.

- Verse T, Pirsing W, Junge-Hülsing B, Kroker B. Validation of the POLY-MESAM seven-Chanel ambulatory recording unit. *Chest* 2000;117:1613-1618.
- Redline S, Tosteson T, Boucher MA, Millman RP. Measurement of sleep-related breathing disturbances in epidemiologic studies. Assessment of the validity and reproducibility of a portable monitoring device. *Chest* 1991;100:1281-1286.
- White DP, Gibb TJ, Wall JM, Westbrook PR. Assessment of accuracy and analysis time of a novel device to monitor sleep and breathing in the home. Home monitoring actimetry. *Sleep* 1995;18:115-126.
- Golpe R, Jimenez A, Carpizo R. Home sleep studies in the assessment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chest* 2002;122:1156-1161.
- Parra O, Garcia-Esclasans N, Montserrat JM, et al. Should patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome be diagnosed and managed on the basis of home sleep studies?. *Eur Respir J* 1997;10:1720-1724.
- Alonso ML, Terán J, Cordero G, et al. Fiabilidad de la poligrafía respiratoria domiciliar para el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* .2008; 44(1):22-28
- Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adults patients. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737-747.
- Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluña JJ, Román-Sanchez P et al. Eficacia de un plan de formación en atención primaria sobre el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 2008;44:15-21.
- Hernandez L, Torrella M, Roger N, et al. Management of sleep apnea: concordance between nonreference and reference centers. *Chest* 2007;132(6):1853-1857.
- Mulgrew AT, Fox N, Ayas NT, Ryan F. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography. *Annals of Internal Medicine.* 2007;146:157-166.
- Pelletier Fleury N, Gagnadoux F, Philippe C, Rakotonanahary D, Lanoe JL, Fleury B. A cost of telemonitored polysomnography to diagnose obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17:604-611.
- Gagnadoux F, Pelletier-Fleury N, Philippe C, Rakotonanahary D, Lanoe JL, Fleury B. Home unattended vs hospital telemonitored polysomnography in suspected obstructive sleep apnea syndrome: a randomized crossover trial. *Chest* 2002;121:753-758.

Derrame pleural de etiología desconocida

VICTORIA VILLENA GARRIDO

Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Correspondencia: Hospital Universitario 12 de Octubre

Avda. de Córdoba s/n 28041 Madrid

e-mail: mvg01m@saludalia.com

RESUMEN

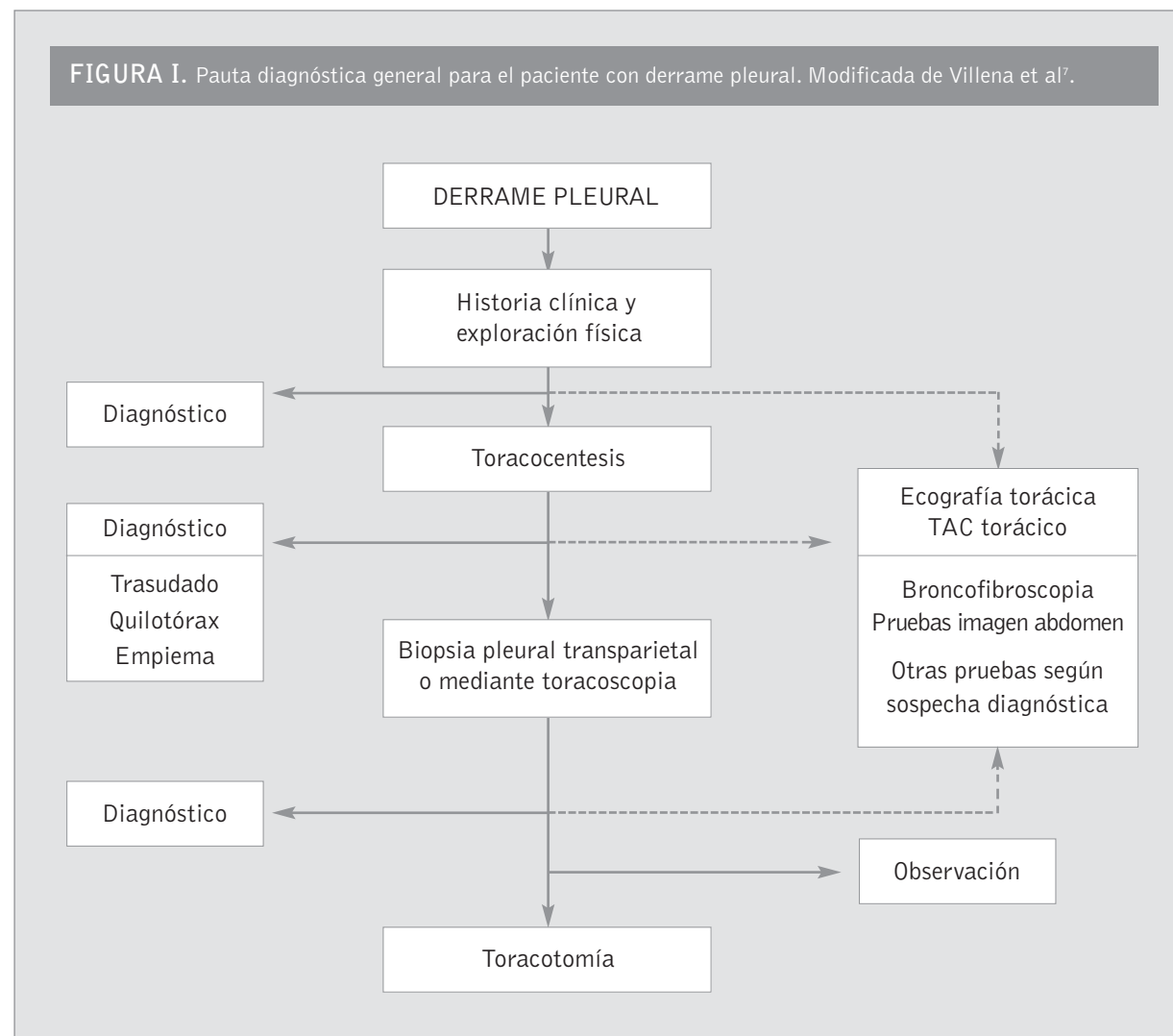
La evaluación de los pacientes con derrame pleural según las recomendaciones diagnósticas clásicas, consigue establecer el diagnóstico en un 85-90% de los pacientes. En la pauta diagnóstica habitual, se incluye, además de una historia clínica y exploración física exhaustivas, la realización de una tomografía axial computarizada torácica, el análisis del líquido pleural y de las biopsias pleurales, las técnicas de imagen abdominal, y otras pruebas según la sospecha diagnóstica. Sin embargo, en todas las series de pacientes consecutivos, existe un porcentaje de ellos, en los que no fue posible alcanzar el diagnóstico de la etiología del derrame. En estos pacientes, la probabilidad de las diferentes etiologías del derrame es distinta de la que presentaban antes de comenzar el estudio. Además, en estos casos, las pruebas realizadas han ofrecido un resultado negativo, bien como reflejo de la realidad, o como consecuencias de falsos negativos. Es fundamental, por tanto, un amplio conocimiento de las posibles etiologías del derrame pleural, de su prevalencia en los distintos ámbitos, de su evolución, y de las posibles manifestaciones atípicas. En el presente trabajo se exponen las causas más frecuentes de derrame pleural no diagnosticado.

PALABRAS CLAVE: Derrame pleural, trasudado pleural, Diagnóstico derrame pleural.

Introducción

El derrame pleural (DP) de etiología desconocida constituye un problema clínico para los médicos que valoran este tipo de pacientes. Como en otras enfermedades, la falta de conocimiento de la etiología del DP, no significa que su causa no sea clínicamente relevante, bien por la necesidad de un tratamiento, o bien por el pronóstico de la enfermedad causal. Además, el DP constituye, en no pocas ocasiones, la primera manifestación de enfermedades como las colagenopatías, la tuberculosis, las neoplasias, o el tromboembolismo pulmonar, por lo que determinar la causa de dicho derrame es fundamental para evitar la evolución que sin tratamiento pueden presentar dichas enfermedades.

El primer punto a considerar al referirse al DP de etiología desconocida, es su definición. No existiendo una definición de consenso, los distintos autores incluyen bajo esta terminología a entidades con diferente grado de estudio. Así, se pueden encontrar referencias que incluyen en ella desde los pacientes en los que sólo se ha realizado los primeros estudios, como la toracocentesis, hasta otros que incluyen los no diagnosticados con la realización de una toracotomía, pasando por aquellos en que no tienen diagnóstico tras una o varias biopsias pleurales, o una toracoscopía. Es fácil suponer, por tanto, que las causas del DP no diagnosticado que subyacen tras estos estudios, pueden no ser superponibles en todos los casos. Así, la prevalencia de DP de causa desconocida varía entre el 1% y el 13%

FIGURA I. Pauta diagnóstica general para el paciente con derrame pleural. Modificada de Villena et al⁷.

en series de pacientes consecutivos con DP^{3,4}. Asimismo, en las series que analizan las causas finales de dicho derrame, varía el porcentaje de pacientes en los que se alcanza el diagnóstico y el porcentaje de las diversas causas encontradas.

En la serie de Ryan⁵, que realiza un seguimiento de 51 pacientes no diagnosticados mediante toracotomía, más del 60% de los pacientes no presentaron recidiva, ni se pudo determinar la causa del DP, en un seguimiento que osciló entre año y medio y 15 años. En 18 pacientes se encontró la causa del DP entre 12 días y 6 años después de la toracotomía. De estos 18, el derrame era neoplásico en 13 pacientes (6 con linfoma, 4 con mesotelioma pleural, y 3 con otras neoplasias), 3 pacientes tenían una enfermedad colágeno-vascular, un paciente un síndrome de las uñas amarillas, y otro paciente una estenosis mitral.

En la serie publicada por Ferrer et al³, se efectuó un seguimiento clínico-radiológico de 40 pacientes con DP de causa no filiada tras los estudios que consideraron convenientes los clínicos

responsables. Durante una mediana de seguimiento de 62 meses (margen 36 a 108 meses), en 32 pacientes (80%) no fue posible determinar la causa del DP, 3 fueron diagnosticados de DP asbestótico benigno, y cada uno de los siguientes diagnósticos: adenocarcinoma, mesotelioma, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y artritis reumatoide se observaron en un paciente.

Venekamp et al.⁶ estudiaron 75 pacientes con DP no diagnosticado y presencia de pleuritis no específica en una toracoscopia. De ellos, 7 pacientes se diagnosticaron de neoplasia o probable neoplasia en los días posteriores a la toracoscopia, y fueron excluidos. De los 68 restantes, 6 se perdieron y 2 fallecieron en el seguimiento. Por tanto, de los 60 con seguimiento durante una media de 34, 8 meses, en 15 no se pudo establecer un diagnóstico probable, 5 presentaban una neoplasia (3 mesotelioma, 2 carcinoma). De los 40 pacientes restantes, en 9 se estableció el diagnóstico de derrame asbestótico benigno, 9 se consideraron paraneumónicos, en 6 se asoció el derrame con

TABLA I. Patologías que más frecuentemente producen derrame pleural.

AGENTES FÍSICOS

Traumatismo torácico
Quemadura eléctrica
Radioterapia
Yatrogenia

FÁRMACOS

Nitrofurantoína	Practolol
Bromocriptina	Metisergida
Procarbacin	Metotrexate
Dantrolene	Amiodarona
Mitomicina	Ergotamina
Metronidazol	Bleomicina
Propiltiouracilo	Minoxidil

DESCENSO DE LA PRESIÓN ONCÓTICA

Hepatopatía crónica
Síndrome nefrótico
Hipoalbuminemia de otras causas

CARDIOVASCULARES

Insuficiencia cardíaca
Tromboembolismo pulmonar
Pericarditis constrictiva
Obstrucción vena cava superior
Procedimiento de Fontan
Trombosis de vena esplénica
Rotura aneurisma disecante aórtico
Embolismo por colesterol
Cirugía de bypass coronario
Postinfarto-postpericardio-tomía

INFECCIONES

Bacterianas: neumonía o infección sistémica
Tuberculosis
Parasitosis
Micosis
Virus: respiratorios, hepatitis, cardiotropos
Otros gérmenes

NEOPLASIAS

Mesotelioma
Carcinomas
Síndromes linfoproliferativos
Sarcomas
Mieloma

ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS

Artritis reumatoide
Lupus eritematoso diseminado
Lupus inducido por fármacos
Enfermedad mixta tejido conjuntivo
Espondilitis anquilopoyética
Síndrome de Sjögren
Linfoadenopatía angioinmunooblástica
Vasculitis de Churg-Strauss
Granulomatosis de Wegener
Fiebre mediterránea familiar
Sarcoidosis
Alveolitis alérgica extrínseca
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Rechazo postrasplante pulmonar

PATOLOGÍA INFRADIAFRAGMÁTICA / DIGESTIVA

Rotura esofágica
Escleroterapia de varices esofágicas
Hernia transdiafragmática incarcerada
Cirugía abdominal
Peritonitis
Patología inflamatoria intestinal
Patología esplénica: rotura, infarto, angioma
Absceso subfrénico, hepático o esplénico
Obstrucción del tracto biliar
Pancreatitis y pseudoquiste pancreático
Síndrome hiperestimulación ovárica
Síndrome de Meigs
Postparto
Trasplante hepático
Ascitis de otras causas

OTROS

Derrame asbestótico benigno
Uremia
Síndrome de las uñas amarillas
Linfangioleiomiomatosis
Histiocitosis X
Atrapamiento pulmonar
Mixedema
Derrame pleural fetal
Amiloidosis

cirugía de by-pass coronario previa, en 4 con empiema, en 3 con pleuritis post-radioterapia, en 2 con traumatismo previo, o con enfermedad colágenovascular, y en uno con embolismo pulmonar, o amiloidosis, o insuficiencia cardíaca, o enfermedad de Whipple o tratamiento con bromocriptina.

En las dos primeras series referidas, la mayoría de los pacientes continuaron sin diagnóstico a pesar del seguimiento. En la tercera serie, el criterio para inclusión de los pacientes era diferente, ya que resultaban incluidos aquellos con pleuritis inespecífica en las muestras de biopsia, aunque existiera una presunción clínica diagnóstica. Es por tanto comprensible, que muchos de los pacientes fueran diagnosticados en el seguimiento, la mayoría e ellos con un diagnóstico igual al de presunción previo. En ninguna de las series referidas se diagnosticó de tuberculosis a ningún paciente tras el seguimiento.

A mi modo de ver, la inclusión de un paciente con el diagnóstico de DP de etiología no filiada, implica la realización de todas las pruebas que pudieran estar indicadas según la sospecha diagnóstica elaborada con la historia clínica, las pruebas radiológicas iniciales y al menos una toracocentesis. En la mayoría de las ocasiones, estas pruebas incluyen también la obtención de tejido pleural, y técnicas de imagen torácica (tomografía axial computerizada, (TAC)), y abdominal (ecografía o TAC).

Para considerar un DP como de causa desconocida, son importantes también otras consideraciones. Por una parte, y según las características clínico-radiológicas, o a las determinaciones del líquido pleural, se debe establecer una sospecha diagnóstica. Por otra, es recomendable conocer la prevalencia de las diferentes patologías que afectan a la pleura según el ámbito geográfico, el grupo etario del paciente, u otras características específicas, como la inmunosupresión, etc. Por último, teniendo en cuenta los dos puntos anteriores, se debe conocer el rendimiento de las pruebas utilizadas para el diagnóstico del paciente, ya que según sea el rendimiento es posible decidir la realización o repetición de determinadas pruebas, con el objetivo de conseguir el diagnóstico en el mayor número de pacientes posible.

En la figura 1 se muestra la pauta diagnóstica recomendada por el Grupo de Técnicas y Trasplante de SEPAR, para el estudio de los pacientes con DP⁷. Para el correcto desarrollo de esta pauta diagnóstica, es fundamental un conocimiento adecuado de las manifestaciones clínico-radiológicas de las enfermedades productoras de DP. Asimismo, considerando el contexto clínico del paciente, se deben conocer e interpretar las características bioquímicas y citológicas del DP. En los pacientes con sospecha de tuberculosis, o neoplasia que afecten a la pleura, o cuando sea necesario descartar estos diagnósticos,

está indicada la obtención de tejido pleural. La biopsia se puede realizar de forma transparietal, con la utilización de agujas diseñadas para este fin⁸. Con estas agujas, la sensibilidad es elevada para la tuberculosis, llegando a ser del 90% si se repiten y se remiten las muestras para cultivo. Para el diagnóstico de neoplasias suele ser ligeramente superior al 60%. Por tanto, si la sospecha es de neoplasia pleural primitiva o secundaria, se debe considerar la posibilidad de realizar una toracosopia diagnóstica, con o sin tomas pleurales previas transparietales, lo que depende de las características del paciente y de la experiencia del médico que realice la biopsia. La sensibilidad de las biopsias tomadas en la toracosopia para el diagnóstico de carcinoma es cercana al 100%, pero permanece alrededor del 90% para los casos de mesotelioma pleural. Además, dependiendo de la sospecha diagnóstica, se debe valorar la realización de una TAC torácica, las técnicas de imagen abdominal, broncoscopia en caso de hemoptisis, atelectasias o sintomatología bronquial, métodos para estudio de la enfermedad tromboembólica, o las determinaciones inmunológicas para el estudio de las enfermedades colágeno-vasculares. En la tabla I se muestran las patologías que más frecuentemente producen DP.

En caso de negatividad de las pruebas diagnósticas realizadas, se deben reconsiderar algunos diagnósticos que en ocasiones pueden haber sido pasados por alto por su inferior prevalencia⁹. En este sentido, se deben tener en cuenta, los siguientes puntos.

Historia clínica

La realización de una historia clínica detallada debería realizarse en todos los pacientes estudiados por DP. Sin embargo, no es infrecuente que en la historia clínica inicial hayan podido pasar desapercibidos determinados detalles, que deberían valorarse de nuevo en los pacientes con DP de causa desconocida. Así, los fármacos que reciba el paciente pueden ser una de las causas de DP no filiada. Hay una extensa lista de fármacos implicados en el desarrollo de DP. Aunque algunos de los más frecuentes, como la amiodarona, la nitrofurantoína o el metotrexate, pueden ser recordados por los clínicos, es difícil recordar la lista completa, por lo que es recomendable consultar esta posibilidad en citas específicas^{10,11} o, principalmente, en páginas web que se actualizan con frecuencia¹² En la mayoría de los pacientes, el tratamiento consiste en la suspensión del fármaco responsable, pero en los casos más refractarios, se pueden añadir corticoides.

La exposición, cercana o lejana en el tiempo, a determinados agentes externos también puede ser la causa del derrame, como en el derrame asbestótico benigno^{13,14}. El derrame asbestó-

sico benigno es una manifestación poco frecuente de la exposición a asbesto. El tiempo de latencia desde el contacto suele ser de unos 25 años, aunque algunos pacientes lo desarrollan incluso con menos de 10 años de latencia. Suele ser pequeño y unilateral. Los pacientes pueden estar asintomáticos, o presentar dolor, torácico, fiebre o disnea. Su resolución espontánea se produce en la mayoría de los casos, pero recidivan aproximadamente en un 20%. El diagnóstico se realiza por exclusión, en un paciente con antecedentes de exposición al mineral.

La realización de una cirugía los días o semanas previos puede apuntar hacia una causa postquirúrgica del derrame si éste no existía previamente y su evolución es hacia la resolución en pocos días. Sin embargo, en ocasiones, la relación con el procedimiento quirúrgico puede no ser tan obvia. En los pacientes con cirugía de by-pass coronario, se ha descrito la aparición de DP de forma precoz, en el primer mes postquirúrgico, con un contenido hemático elevado, y en ocasiones con eosinofilia pleural, cuya causa es probablemente traumática. En otras ocasiones, el derrame aparece tardíamente (después de un mes desde la cirugía), y es más frecuente en los casos en que se utilizó la arteria mamaria interna. En estos pacientes, la patogenia del DP no está aclarada. El líquido pleural suele presentar un predominio linfocitario, y en el tejido pleural suele encontrarse infiltración linfocítica durante los primeros meses, y posteriormente fibrosis pleural progresiva¹⁵.

En los pacientes con trasplante de órgano sólido, el DP es frecuente en los días siguientes a la realización del implante. En el caso del trasplante de corazón o pulmón, si se presenta durante las primeras 2-4 semanas suele ser consecuencia del proceso de restitución del drenaje linfático. El hemotórax, en la fase aguda postrasplante puede requerir la reintervención, y las adherencias pleurales residuales en la fase crónica, podrían dificultar un retraspante en caso de necesidad¹⁶. Si persiste o aparece posteriormente, se deberían sospechar otras causas, como el rechazo agudo, o la existencia de infección. En el trasplante hepático, es también muy frecuente el DP en los días siguientes a la cirugía, principalmente el de localización derecha, y favorecido por la rotura de los linfáticos, la hipoalbuminemia, o las posibles atelectasias pulmonares. En caso de persistencia, se debe descartar la existencia de abscesos infradiaphragmáticos.

Las enfermedades concomitantes son también frecuentemente la causa del DP. En algunos pacientes, una descompensación hidrópica, con escasa ascitis, que pasa rápidamente a la cavidad torácica, o una insuficiencia cardíaca con pocas manifestaciones clínicas excepto el DP, ya con características de exudado por la utilización de diuréticos, son también causa relativamente frecuente de DP no diagnosticado. Entre estas enfermedades, también hay que considerar las del grupo de autoinmunidad, en las que el DP puede ser la primera manifestación de la enfermedad, o ser secundario al tromboembolismo pulmonar.

Características del líquido pleural

El análisis del líquido pleural puede facilitar el diagnóstico en el 18% de las ocasiones, y ofrece una información clínicamente útil en el 56% de los pacientes¹⁷. En primer lugar se debe identificar si el líquido pleural cumple los criterios bioquímicos de trasudado o exudado, utilizando en primer lugar los clásicos criterios de Light¹⁸. La sensibilidad de estos criterios para establecer el diagnóstico de exudado es cercana al 100%. Sin embargo, su especificidad se sitúa alrededor del 80-90%, por lo que algunos derrames trasudados son erróneamente clasificados como exudados. En estos casos dudosos, con parámetros bioquímicos en el límite de la clasificación, o con tratamiento diurético, que puede ocasionar falsos exudados por concentración pleural de los solutos al aumentar la diuresis, se pueden utilizar otros parámetros, como el gradiente de proteínas (una diferencia de proteínas suero – proteínas líquido pleural >3,1 g/dL, corresponde a trasudado), o considerar otras aproximaciones diagnósticas^{19,21}. Sin embargo, los parámetros bioquímicos, modifican la clasificación del líquido en trasudado o exudado cuando el paciente es valorado por clínicos expertos en relativamente pocas ocasiones²².

• Trasudados

El número de enfermedades que producen DP trasudado es relativamente escaso, por lo que este tipo de derrame raramente se encuentra entre las causas de derrame no filiado. En estos pacientes, la causa más frecuente es la existencia de una insuficiencia cardíaca o una descompensación hidrópica de una cirrosis hepática, en ocasiones sin otras manifestaciones aparentes. Además de las pruebas diagnósticas habituales, la determinación del péptido natriurético cerebral en suero o en líquido pleural, puede ser de utilidad para identificar los pacientes con insuficiencia cardíaca²³.

Las enfermedades nefro-ureterales, como el síndrome nefrótico, el urinotórax, o el paso del líquido de la diálisis peritoneal desde la cavidad peritoneal a la pleural, en ocasiones son causa de trasudados de difícil diagnóstico. En los pacientes con síndrome nefrótico hay que tener en cuenta también que se incrementa la probabilidad de enfermedad tromboembólica. El DP urémico, a diferencia de los anteriores, suele tener características de exudado, y más del 50% de los pacientes presentan síntomas, como fiebre, dolor torácico, tos o disnea.

Otra posible causa es la pericarditis constrictiva, secundaria a colagenosis, uremia, tuberculosis, o consecuencia de un derrame pericárdico con componente inflamatorio previo. En estos pacientes se puede encontrar elevación de la presión venosa yugular, edema y ascitis, sin cardiomegalia. Menos frecuente es el DP como consecuencia de una fístula de líquido cefalorraquídeo. En los derrames exudados, se deben tener en cuenta otras características del líquido pleural.

TABLA II. Fármacos más frecuentes productores de lupus secundario a drogas

DEFINITIVAMENTE ASOCIADOS

Clorpromacina	Minociclina
Hidralacina	Procainamida
Isoniacida	Quinidina
Metildopa	

POSIBLEMENTE ASOCIADOS

Atenolol	Griseofulvina
Alopurinol	Guanoxan
Anticonceptivos orales	Ibuprofeno
Captopril	Lovastatina
Cimetidina	Metiltiouracilo
Carbamacepina	Nitrofurantoína
D-Penicilamina	PAS
Diclofenac	Primidona
Espironolactona	Propanolol
Estreptomina	Reserpina
Etosuximida	Sulfonamidas
Etilfenacemida	Tetraciclinas
Fenitoína	Tiouracilo

• Exudados

Las posibles causas de DP exudado son mucho más numerosas que las del trasudado. Los derrames de corta evolución temporal, suelen presentar un predominio de polimorfonucleares en la fórmula leucocitaria. Sin embargo, la mayoría de los derrames de evolución subaguda o crónica, presentan un predominio linfocitario. Las principales causas a tener en cuenta en los pacientes con exudado pleural de difícil diagnóstico son:

- Tromboembolismo pulmonar. Aunque inicialmente las descripciones del DP en el tromboembolismo pulmonar incluían este diagnóstico como causa de trasudado, en las publicaciones más recientes, el tromboembolismo pulmonar corresponde a un exudado, excepto en los pacientes con otras patologías asociadas, productoras de DP trasudado, como la insuficiencia cardíaca (24). El DP secundario a tromboembolismo pulmonar suele desaparecer en 5 a 7 días después del episodio embólico, aunque puede prolongarse durante 7 a 14 días en caso de caso de infarto pulmonar. Presenta con frecuencia un elevado contenido de hemáties, con predominio de polimorfonucleares y, en cerca del 20% de los pacientes, eosinofilia pleural (Santiago). En ocasiones el derrame puede aparentemente persistir, si continúan los episodios embólicos, y tampoco es infrecuente la recidiva del derrame en pocos días o semanas como consecuencia de nuevos embolismos, si

no se ha establecido el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

- En algunos pacientes con DP paraneumónico, el infiltrado pulmonar no se observa con claridad debido a la presencia de DP. En los casos de DP no complicado, su desaparición habitualmente se produce en una o dos semanas, con el tratamiento antibiótico. Algunos pacientes refieren síntomas sugerentes de infección respiratoria aguda, por la que han recibido tratamiento antibiótico, mejorando o desapareciendo los síntomas, sin haberse realizado una radiografía de tórax. En ocasiones, estos pacientes acuden por un DP, habitualmente pequeño o moderado, pocos días o semanas después de dicho cuadro. En la radiografía de tórax no se detectan infiltrados pulmonares, pero no se puede descartar la existencia de una neumonía previa. En algunos de estos pacientes, el líquido pleural presenta un predominio linfocitario moderado, y puede existir también eosinofilia pleural. La evolución de estos derrames es hacia la desaparición en pocas semanas.

- Enfermedades colágeno-vasculares. Aunque la lista de enfermedades de este grupo que pueden producir DP es larga, su mayor frecuencia es en la artritis reumatoide, o el lupus eritematoso diseminado.

• En la artritis reumatoide, el derrame no suele ser la primera manifestación de la enfermedad. Bioquímicamente se caracteriza por un pH y glucosa bajos, con LDH muy elevada. El diagnóstico se puede realizar por una citología pleural típica, o mediante la toracoscopia, que muestra un aspecto pleural con numerosas vesículas y nódulos²⁵.

• En el lupus eritematoso diseminado, en ocasiones el DP es la primera manifestación de la enfermedad. Habitualmente el pH y la glucosa en líquido pleural son normales, aunque se han descrito pacientes con descenso de los mismos, en los que el derrame no suele ser tan importante como en la artritis reumatoide. Es frecuente la existencia concomitante de derrame pericárdico. El diagnóstico se realiza habitualmente con los criterios generales de la enfermedad. La presencia de células LE en el líquido pleural sugieren el diagnóstico, aunque se han descrito falsos positivos, mientras que los niveles de ANA en el líquido no aportan más datos al diagnóstico que los de la sangre²⁶. Además, también es relativamente frecuente el desarrollo de DP en los pacientes con lupus inducido por fármacos²⁷. En la tabla II se muestran los fármacos más frecuentemente asociados.

- Patología digestiva o abdominal. Las enfermedades digestivas o abdominales son con cierta frecuencia la causa del desarrollo del DP. En ocasiones, la patología abdominal produce pocos o ningún síntoma local, por lo que se debe descartar

que ésta sea la causa del derrame en todos los pacientes con DP de difícil diagnóstico.

• Enfermedad pancreática previa, principalmente una pancreatitis crónica, frecuentemente con fístula pancreatopleural. En pacientes con antecedentes de alcoholismo, incluso sin datos clínicos de pancreatitis previas, a veces el DP es la manifestación clínica más relevante en esta enfermedad. El líquido pleural suele presentar predominio de pilimorfonucleares, y si el derrame es izquierdo, se recomienda la determinación de amilasa en el líquido pleural, cuyos valores alcanzan varios miles de UI/L en los casos de fistulización²⁸.

• Algunas infecciones abdominales, como los abscesos de localización subfrénica, intrahepática, o intraesplénica, pueden producir DP. El diagnóstico suele alcanzarse por la realización de una TAC abdominal.

- Derrame pleural secundario a patología cardiovascular. Tanto el síndrome de Dressler, como la cirugía de by-pass coronario son causa de DP, en ocasiones persistente, en el que suelen predominar los linfocitos. El derrame pericárdico puede ocasionar DP, y habitualmente es de localización izquierda.

- Enfermedades ginecológicas. En el síndrome de Meigs, se asocia una neoplasia pélvica benigna con ascitis y DP, que desaparecen con la extirpación del tumor. El síndrome de hiperestimulación ovárica, favorece la hemoconcentración y la producción de un tercer espacio, con ascitis y DP, habitualmente bilateral. El líquido pleural suele presentar predominio de polimorfonucleares, y una LDH relativamente baja.

- Pulmón atrapado. Algunas enfermedades que producen DP, principalmente el DP urémico, el hemotórax, o las enfermedades colágeno-vasculares, pueden favorecer el desarrollo de fibrosis de la pleura visceral, impidiendo una correcta expansión pulmonar con los movimientos respiratorios, y favoreciendo la persistencia del derrame, que ocupa la cavidad pleural²⁹. El diagnóstico se establece con seguridad mediante la inspección quirúrgica de la pleura. Sin embargo, es posible establecer un diagnóstico de alta probabilidad si la determinación de la presión pleural durante una toracocentesis evacuadora es inferior a -4 cm H₂O en su medida inicial, junto con una elastancia pleural mayor de 33 cm H₂O³⁰.

- Quilotórax y pseudoquilotórax. El quilotórax es la presencia de quilo en el espacio pleural, que se acumula como consecuencia de la rotura del conducto torácico. Aunque clásicamente se describe una apariencia lechosa, sólo el 50% de los casos la tienen, siendo serohemático en la mayoría del otro 50%. Por tanto, ante un DP de etiología incierta tras los estudios habituales, se debería solicitar sistemáticamente una determinación de triglicérido en el líquido pleural, para eva-

luar la probabilidad de este diagnóstico³¹. Las principales causas son los traumatismos, incluyendo los iatrogénicos, y los tumores. En el caso del pseudoquilotórax, el diagnóstico suele ser más sencillo, correspondiendo a derrames de larga evolución, con niveles de colesterol elevados en el líquido pleural, y en ocasiones con triglicéridos elevados también en el mismo. Sus principales causas son la tuberculosis previa, y la artritis reumatoide.

- La tuberculosis pleural no suele ser causa de DP de etiología desconocida. La alta sensibilidad de la biopsia pleural transparietal, así como los métodos más recientemente descritos, como la determinación de la adenosin desaminasa³² o el interferón gamma en líquido pleural^{33,34}, permiten establecer el diagnóstico en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la tuberculosis pleural, en sus estadios iniciales, puede presentar un predominio de polimorfonucleares, produciéndose un viraje hacia un predominio de linfocitos en los días siguientes. Dado que en estos pacientes, la sensibilidad de la biopsia pleural puede ser menor³⁵, y que los valores de ADA pueden ser inferiores al punto de corte³⁶, en caso de sospecha de tuberculosis, se deberían repetir estas pruebas pasados unos días. Además, esta enfermedad cursa frecuentemente con la desaparición o disminución del derrame en pocos días de forma espontánea. En los pacientes en que el derrame desaparezca rápidamente, impidiendo la toma de muestras, puede ser útil realizar el PPD, y en caso de negatividad, repetirlo pasadas 6-8 semanas, procediendo al tratamiento de la tuberculosis si se ha producido el viraje. El tratamiento de esta forma de tuberculosis se justifica, incluso aunque ya no se observe DP, por la probabilidad del 65% de desarrollo de tuberculosis pulmonar en los años siguientes al cuadro pleural³⁷ con la posibilidad de lesiones parenquimatosas, y de la transmisión de la enfermedad.

- La mayoría de los derrames pleurales neoplásicos presentan un predominio linfocitario en el líquido pleural, pero hasta el 15% de los pacientes pueden tener un predominio polimorfonuclear. Por tanto, este predominio no debe impedir la realización de las pruebas indicadas para descartar una etiología neoplásica. El derrame neoplásico habitualmente persiste e incluso se incrementa en cuantía. Entre las neoplasias que producen DP, el mesotelioma es la que más dificultades presenta para su diagnóstico, por lo que es preciso recurrir también a las técnicas de inmunohistoquímica³⁸. Además, en los pacientes con mesotelioma pleural, es relativamente frecuente la desaparición lenta del derrame, con la sustitución del mismo por engrosamiento o masas pleurales en un tiempo variable, entre semanas y años.

En conclusión, el diagnóstico de pacientes con DP es frecuentemente un proceso complejo, cuando se han descartado las causas obvias según la historia clínica, o más frecuentes, como las neoplasias o la tuberculosis pleural. Estos pacientes, especialmente, se pueden beneficiar de la valoración por un clínico con experiencia en patología pleural. Siempre se debe tener en cuenta que la desaparición espontánea del líquido pleural, no garantiza la resolución del cuadro responsable del mismo, perdiendo en ocasiones una oportunidad no recuperable para instaurar el tratamiento más adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

- Marel M, Stastny B, Melinová L, Svandová E, Light RW. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies. *Chest* 1995; 107:1598-1603.
- Valdés L, Álvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996; 19: 158-162.
- Ferrer JS, Muñoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective long-term follow-up study. *Chest* 1996; 109:1508-1513.
- Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez Martínez C, Martín Escribano P. Estudio prospectivo de 1000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 21-26.
- Ryan CJ, Rodgers RF, Unni KK, Hepper NG. The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin Proc.* 1981; 56: 145-149.
- Venekamp NL, Velkeniers B, Noppen M. Does "idiopathic pleuritis" exist?. Natural history of non-specific pleuritis diagnosed after thoracoscopy. *Respiration* 2005; 72: 74-78.
- Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, et al. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 348-371.
- Villena Garrido V. Drenaje y biopsia pleurales. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchis Aldás, J. *Medicina Respiratoria*. 2ª Edición. Madrid: Aula Médica. 2006: 397-408.
- Light RW. The undiagnosed pleural effusion. *Clin Chest Med* 2006; 27: 309-319.
- Light RW. Pleural effusion due to drug reactions. En: Light RW. *Pleural diseases*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 288-293.
- Morelock SY, Sahn SA. Drugs and the pleura. *Chest* 1999; 116: 212-21.
- The drug-induced lung diseases. [Accedido 30-junio-2008]. Disponible en: www.pneumotox.com.
- Ferrer J, Balcells E, Orriols R, Villarino MA, Drobnic Z, Morrel F. Derrame pleural benigno por asbesto. Descripción de la primera serie en España. *Med Clin* 1996; 107: 535-538.
- Chapman SJ, Cookson WOC, Musk AW, Lee YGC. Benign asbestos pleural diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 266-271.
- Light RW. Pleural effusions after coronary artery by-pass graft surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 308-311.
- Ferrer J, Roldan J, Roman A, et al. Acute and chronic pleural complications in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1217-1225.
- Collins TR, Sahn SA. Clinical value, complications, technical problems, and patient experience. *Chest* 1987;91:817-22.
- Light RW. Clinical manifestations and useful test. En: Light RW. *Pleural diseases*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 73-108.
- Romero Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez-Payá J, Hernández L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med* 2001;110:681-686.
- Heffner JE. Discriminating between transudates and exudates. *Clin Chest Med* 2006; 27:241-252.
- Esquerda A, Trujillano J, López de Ullibarri I, Bielsa S, Madroñero AB, Porcel JM. Classification tree analysis for the discrimination of pleural exudates and transudates. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:82-87.
- Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions?. *Chest* 2002; 122:1524-29.
- Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, G. Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. *Eur Respir J* 2006; 28: 144-150.
- Romero Candeira S, Hernández Blasco L, Soler MJ, Muñoz A, Aranda I. Biochemical and cytologic characteristics of pleural effusions secondary to pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 465-469.
- Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Sem Arthritis Rheum* 2006; 35: 368-378.
- Porcel JM, Ordi-Ros J, Esquerda A, et al. Antinuclear antibody testing in pleural fluid for the diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus* 2007; 16: 25-27.
- Wang DY. Diagnosis and management of lupus pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 312-3126.
- Iglesias JI, Cobb J, Levey L, Rosiello RA. Recurrent left pleural effusion in a 44-year-old woman with a history of alcohol abuse. *Chest* 1996; 110:547-549.
- Huggins JT, Sahn SA, Heidecker J, Ravenel JG, Doelken P. Characteristics of trapped lung. Pleural fluid analysis, manometry and air-contrast chest CT. *Chest* 2007; 131: 206-213.
- Villena V, López Encuentra A, Pozo Rodríguez F, de Pablo A, Martín Escribano P. Measurement of pleural pressure during therapeutic thoracentesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1534-1538.
- Prakash USB. Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur Respir Mon* 2002; 22: 249-265.
- Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta CB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 777-786.
- Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy. *Chest* 2007; 131: 1133-1141.
- Villena V, López Encuentra A, Pozo F, Echave Sustaeta J, Ortuño de Solo B, Estenoz Alfaro J, Martín Escribano P. Interferon gamma levels in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. *Am J Med* 2003; 115: 365-370.
- Aguilar Pérez M, Pérez González VL, Benavides Mañas PD, Villena Garrido V. Celularidad del líquido pleural y su relación con la rentabilidad de la biopsia pleural en pacientes con pleuritis tuberculosa. *Arch Bronconeumol* 2008; 44 (Espec Congr): 167.
- Querol JM, Barbé F, Manresa F, Esteban L, Cañete C. Low value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusions. *Eur Respir J* 1990; 3: 586-587.
- Light RW. Tuberculous pleural effusion. En: Light RW. *Pleural diseases*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 211-224.
- Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 397-401.

Mecanismos de exacerbación de la EPOC: Biomarcadores

ANA L. KERSUL, BORJA G. COSÍO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta

Andrea Doria 55

07014 Palma de Mallorca

e-mail: bcosio@hsd.es

RESUMEN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa con exacerbaciones. La dificultad de encontrar una definición objetiva de exacerbación de EPOC ha llevado a la investigación de elementos que permitan diagnosticar y seguir la evolución de la exacerbación.

En este capítulo se revisa el conocimiento actual de los mecanismos etiopatogénicos de las exacerbaciones de la enfermedad, con el objetivo de analizar la evidencia científica disponible en la búsqueda del biomarcador de la exacerbación de EPOC.

PALABRAS CLAVE: Exacerbación, EPOC, biomarcadores.

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas nocivas, principalmente el humo del tabaco, que a su vez se acompaña de manifestaciones sistémicas. Esta enfermedad inflamatoria crónica cursa con exacerbaciones que se caracterizan por una mayor inflamación pulmonar^{1,3} y éstas son determinantes en la historia natural de la enfermedad ya que contribuyen al deterioro de la función pulmonar, empeoran el pronóstico y son una importante causa de ingresos hospitalarios^{4,5}.

La etiopatogenia de las exacerbaciones es poco conocida, y prueba de ello es lo complicado que resulta definir las. Tradicionalmente se han definido las exacerbaciones siguiendo los criterios que Anthonisen describió en un ensayo clínico dirigido a evaluar el papel de los antibióticos durante la agudización⁶, y que incluían cambios en disnea, tos y volumen y/o color de la expectoración. Actualmente, la definición de exacerbación de EPOC (EEPOC) más ampliamente aceptada la describe como "un evento en el curso natural de la enfermedad, caracterizado por un cambio, más allá de la variabilidad diaria, en la disnea, tos y/o expectoración del paciente, de instauración aguda y que puede requerir un cambio en la medicación habitual"^{7,8}.

El inconveniente de ésta y otras definiciones es que son poco precisas y se basan fundamentalmente en cambios sintomáticos, lo que en ocasiones conduce a interpretaciones erróneas tanto del paciente como del médico, ya que estos síntomas pueden ser secundarios a otras patologías que pueden cursar con estos síntomas tan poco específicos, como insuficiencia cardíaca, arritmias o tromboembolismo pulmonar⁹, o bien otros factores que pueden actuar como confusores (figura 1). Es de aquí que surge la necesidad de desarrollar elementos que permitan el diagnóstico objetivo de una exacerbación y pronostiquen la gravedad de este evento: los biomarcadores. Por poner un ejemplo, el infarto agudo de miocardio en cardiología presenta unos síntomas (dolor, cortejo vegetativo, etc.) que se acompañan de cambios electrocardiográficos y elevación de troponina (biomarcador de isquemia miocárdica) en sangre que tiene un valor diagnóstico y pronóstico.

En este capítulo revisaremos el conocimiento actual de los mecanismos etiopatogénicos de las exacerbaciones de la enfermedad, con el objetivo de analizar la evidencia científica disponible en la búsqueda del biomarcador de la exacerbación de EPOC.

Biomarcadores: concepto

En primer lugar debemos conocer a qué nos referimos con biomarcador. Un marcador es una medida que se cree que puede estar relacionada fisiológicamente con una consecuencia clínica de la enfermedad, como por ejemplo el FEV1.

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos define el concepto de biomarcador como "una característica que se puede medir en forma objetiva y que permite evaluar un proceso biológico normal, un proceso patogénico o una respuesta farmacológica a intervenciones terapéuticas"¹⁰ (Figura 2).

Hasta ahora el diagnóstico EPOC así como la severidad y progresión han sido valoradas a través de diferentes marcadores como: FEV₁/FVC, FEV₁, índice de masa corporal, escala de disnea, capacidad de ejercicio o frecuencia respiratoria^{11,12}. La mayoría de ellos tienen el inconveniente de ser poco específicos ya que son modificables por otras patologías y algunos dependientes de la colaboración del paciente. Por ello, y ya que la EPOC se trata de una enfermedad pulmonar con demostrada afectación inflamatoria sistémica, se han desarrollado múltiples líneas de investigación para encontrar un biomarcador ideal. Las características de un marcador ideal deberían ser:



FIGURA2. Características del biomarcador ideal de las exacerbaciones de EPOC.

cina 6 (IL-6), interleucina 1β (IL-1β) y factor de necrosis tumoral α (TNFα). Otros mediadores relacionados con el proceso inflamatorio en la EPOC como IL-6, TNF-α, IL-10 e IL-8 se utilizan también en fase de investigación.

Mecanismos de exacerbación de EPOC

El mecanismo patogénico de la exacerbación de EPOC no es del todo bien conocido, debido principalmente a las dificultades para utilizar técnicas de estudio agresivas, como la biopsia bronquial, durante los episodios, lo cual obliga al empleo de marcadores indirectos con sus comprensibles limitaciones.

Sin embargo se han realizado importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la agudización de la EPOC. Varios factores se han identificado como

desencadenantes de una agudización: infección, polución, etc. Además, hay pruebas suficientes para afirmar que la inflamación juega un rol preponderante en la fisiopatología de la EPOC^{14,18}. Los pacientes con EPOC estable tienen una respuesta inflamatoria caracterizada por un incremento de macrófagos y linfocitos T CD8+ en la pared del árbol traqueobronquial, y de neutrófilos en la luz las vías respiratorias. Este patrón celular se modifica en las exacerbaciones donde predominan eosinófilos y neutrófilos¹⁹. Este hecho permite inferir que la inflamación de la vía aérea está amplificada, lo que conduce a un incremento del tono bronquial, edema de la pared y aumento de la producción de moco. Todo ello se traduce clínicamente en empeoramiento de la disnea, tos, esputo y alteración del intercambio de gases, dando lugar a los síntomas de la exacerbación (Figura 3).

Los mecanismos moleculares de la inflamación que ocurren durante las agudizaciones han sido poco estudiados. Algunos trabajos han demostrado una mayor activación del factor de transcripción nuclear NF-κB(20) y el papel del estrés oxidativo durante las agudizaciones²¹ que daría lugar a una mayor li-

sensible, específico, fiable, reproducible, simple, rápido, y coste-efectivo¹³.

Numerosas citoquinas, proteasas, reactantes de fase aguda y otros mediadores inflamatorios se han identificado en plasma, biopsia bronquial, esputo, lavado bronquioalveolar y en el condensado exhalado. Tanto la biopsia bronquial como el BAL proveen valiosa información acerca de las células inflamatorias y mediadores, pero tienen la desventaja de ser invasivas y de obtención difícil en pacientes agudizados. A través del esputo inducido se ha obtenido mucha información, pero hay que tener en cuenta que son muestras de la vía aérea proximal y podrían no reflejar con exactitud el proceso de inflamación distal. Finalmente, el condensado exhalado es un procedimiento no invasivo, pero en diversos estudios ha demostrado variabilidad demasiado amplia. Actualmente la investigación se dirige a identificar biomarcadores plasmáticos, quizás para zanjar los inconvenientes antes mencionados.

Posiblemente el biomarcador más estudiado es la Proteína C reactiva (PCR), un reactante hepático de fase aguda cuya síntesis se estimula por mediadores inflamatorios como interleu-

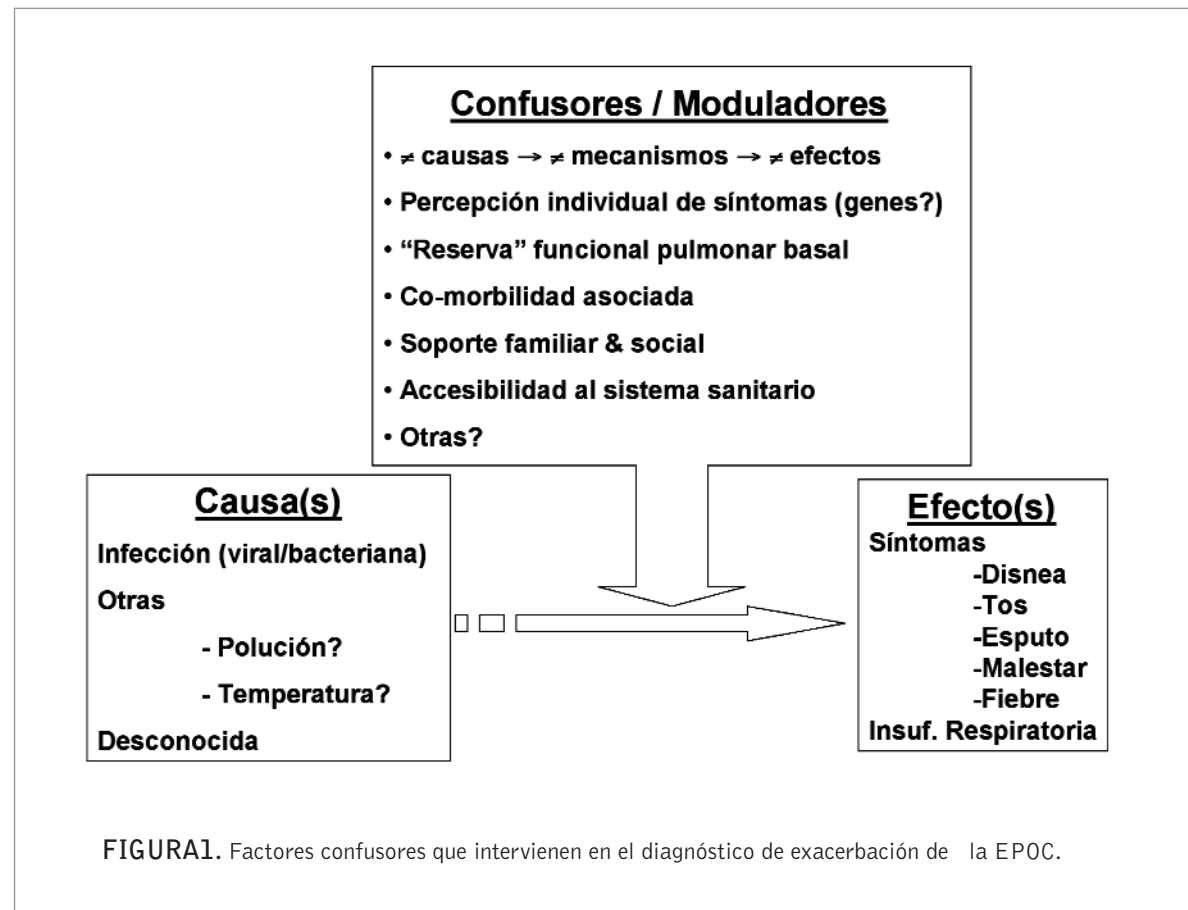
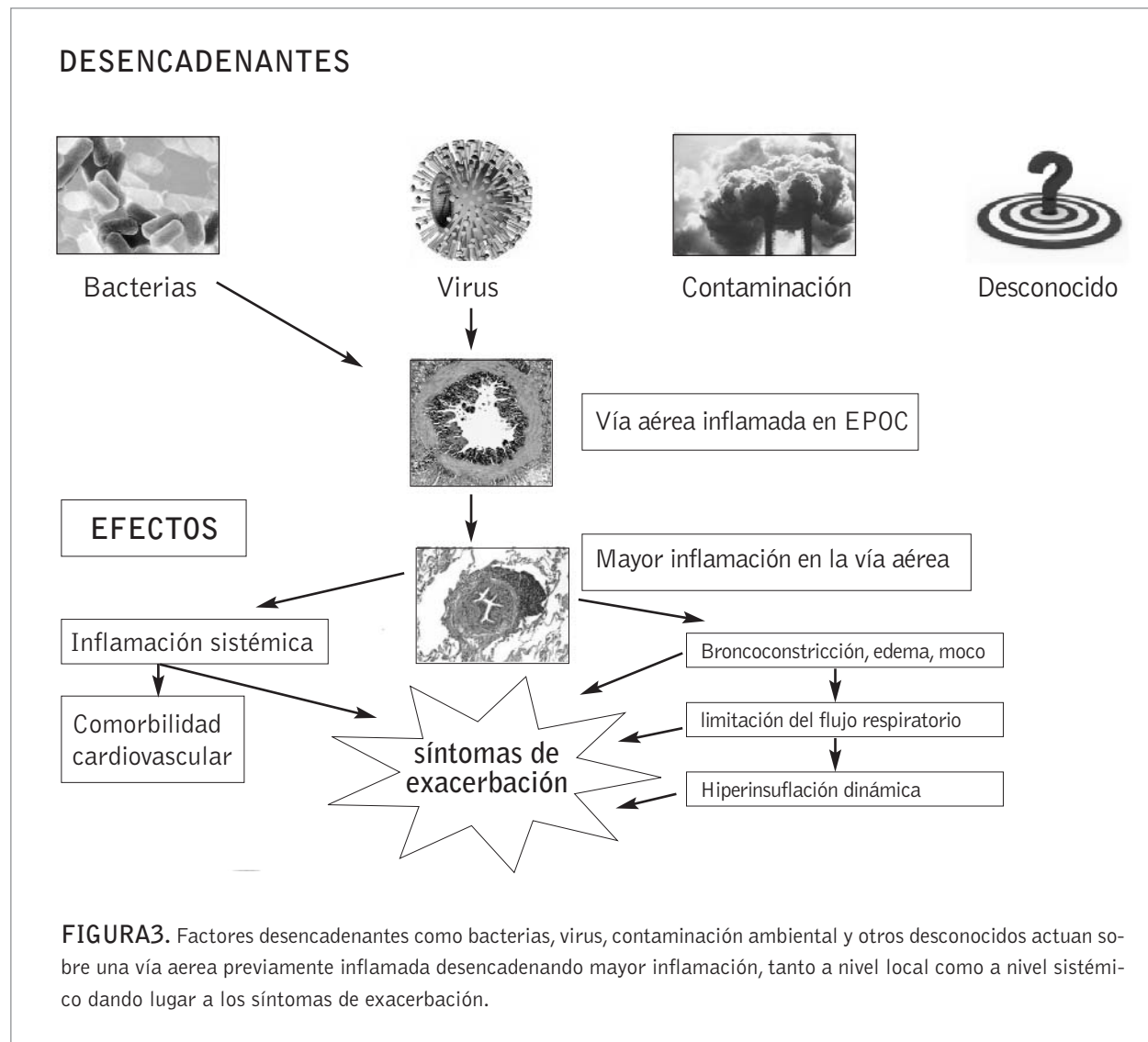


FIGURA1. Factores confusores que intervienen en el diagnóstico de exacerbación de la EPOC.



beración de citoquinas que inducen mayor expresión de moléculas de adhesión endotelial como el TNF- α , y quimioquinas que atraen a los neutrófilos en la vía aérea como la IL-8²².

La mayor inflamación de la vía aérea durante las agudizaciones también se acompaña de mayor inflamación a nivel sistémico, lo que se ha sugerido que pudiera tener un papel sobre la mayor morbilidad cardiovascular^{23,24}.

Factores desencadenantes

Los principales desencadenantes en las exacerbaciones son las infecciones bacterianas o víricas. En menor proporción lo serían la polución y las bajas temperaturas. Pero, en un número importante de exacerbaciones -que podría llegar al 30%- no se detecta un factor desencadenante al que atribuir la agudización.

• **Infecciones bacterianas:** Las vías respiratorias bajas están colonizadas en un 30-50% de los pacientes con EPOC^{25,27}. Patel et. al²⁸ demostraron que la presencia de colonización bacteriana en el esputo actúa como factor de riesgo para exacerbación de EPOC. Los potenciales mecanismos por los cuales las bacterias pueden desencadenar una exacerbación se pueden dividir en indirectos y directos. Los indirectos hacen referencia a la bien definida hipótesis del círculo vicioso. Según ésta, la presencia de bacterias y de algunas de sus toxinas estimula la producción de enzimas y citoquinas proinflamatorias como la IL-8 por los macrófagos alveolares. Las primeras degradan por sí mismas el epitelio y las segundas provocan la migración de abundantes neutrófilos hacia el pulmón. El neutrófilo se ha reconocido como una de las principales células que contribuye al proceso destructivo del intersticio pulmonar en la EPOC y el incremento de su presencia se ha

constatado durante las exacerbaciones²⁹. Todo este fenómeno inflamatorio conduce, además, al fracaso del aclaramiento mucociliar que permite que la infección bacteriana persista de forma continuada y que la respuesta inflamatoria se convierta en crónica.

Por otro lado, de forma más directa se ha demostrado como las bacterias más frecuentemente aisladas durante las exacerbaciones (*Haemophilus influenzae*) pueden estimular la secreción de moco en exceso, inhibir la frecuencia de batido de los cilios o producir daño epitelial directo^{30,31}.

• **Infecciones víricas:** Se estima que los virus podrían ser los responsables del 30% de las exacerbaciones de EPOC³². Al igual que las bacterias, los virus pueden producir un daño directo o indirecto a las vías respiratorias. De forma directa pueden producir una alteración en el aclaramiento mucociliar mediante el aumento de la exudación de plasma, una pérdida del epitelio ciliar y un incremento en la producción de moco. Por otro lado, a través de receptores muscarínicos, pueden provocar broncoconstricción en el árbol bronquial distal. Entre los mecanismos indirectos destacan su capacidad para adherirse al epitelio de las vías aéreas a través de las moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) que conduce al reclutamiento y activación de células inflamatorias, como se ha mostrado en estudios con rinovirus³³. El aumento de eosinófilos observado en las vías aéreas durante las agudizaciones y no durante la fase estable, se ha atribuido al efecto de la infección vírica³⁴.

• **Polución ambiental:** La polución ambiental ha sido asociada con la EEPOC en estudios seriados así como en estudios con diseño cruzado, probablemente a través del efecto pro-inflamatorio de las partículas en suspensión^{35,36}.

• **Cambios de temperatura ambiente:** Los episodios de EEPOC son particularmente prevalentes en invierno, pero su relación con la temperatura ambiente no es clara³⁷. Muy recientemente, se ha descrito la patogénesis (y lo que es más importante, la terapia) del llamado Familiar Cold Auto-inflammatory Syndrome (FCAS), enfermedad autosómica dominante caracterizada por episodios recurrentes de erupción cutánea, artralgia y fiebre tras una exposición al frío. Cryopyrina, la proteína alterada en los FCAS activa la vía de señales mediada por NF- κ B signaling y la caspase 1, resultando en la liberación de Interleucina-1 (IL-1) e IL-6³⁸. Es interesante señalar que la EPOC está caracterizada por unos niveles elevados de IL-6 y la activación de NF- κ B. Sin embargo, el papel de la cryopyrina en estos pacientes, particularmente en las EEPOC, no ha sido conocido. Además, el FCAS demuestra cómo un cambio en las condiciones ambientales puede inducir un brote inflamatorio en

ciertos individuos predispuestos.

• **Trombosis Pulmonar:** El papel de la trombosis pulmonar en la patogénesis de las EEPOC hace tiempo que ha sido propuesto en base a varias observaciones que apoyan esta posibilidad³⁹. En primer lugar, en la EEPOC ha sido descrito un estado de pro-coagulación, caracterizado por un aumento de los niveles en plasma de fibrinógeno⁴⁰. En segundo lugar, a pesar de que la prevalencia en invierno de los episodios señalados anteriormente ha sido "explicada" por la alta prevalencia de infecciones víricas y bacterianas durante esta época del año, es interesante señalar la prevalencia de trombosis venosas profundas y tromboembolismos pulmonares, que también siguen exactamente el mismo patrón⁴¹. Recientemente, un grupo francés describe un 25% de tromboembolismos en agudizaciones de EPOC no explicadas por otras causas (por ej. infección)⁴², aunque estudios posteriores no han confirmado estos hallazgos⁴³.

• **Disfunción cardíaca:** Está claro que la EPOC se asocia con varios efectos sistémicos clínicamente relevantes. El más importante de todos ellos es el que afecta al aparato músculo-esquelético⁴⁴. Se desconoce si otros músculos, como el corazón, se encuentran igualmente afectados. La presencia de inflamación sistémica e hipoxia en los tejidos durante la EPOC puede contribuir a producir disfunción cardíaca⁴⁵, aunque este hecho aún no se ha investigado en profundidad.

• **Autoinmunidad:** Muchas otras enfermedades inflamatorias crónicas, tales como la artritis reumatoide, la psoriasis, la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, por nombrar algunas, presentan episodios de "exacerbación" durante su curso natural. Las causas y mecanismos de estas exacerbaciones no están claras, pero se piensa que pueden ser parte integral del proceso inflamatorio que caracteriza a estas enfermedades autoinmunes. Por ello, es plausible que lo mismo ocurra en los pacientes con EPOC. A pesar de la existencia creciente de evidencias acerca del papel potencial de la respuesta inmune adquirida en la patogénesis de la EPOC^{46,47} esta posibilidad no ha sido aún estudiada.

Búsqueda de biomarcadores de agudización

Hurst et al.⁴⁸ evaluaron la presencia de 36 biomarcadores en el plasma de 90 pacientes con EPOC en fase estable y en exacerbación, encontrando diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PCR, IL-6 y factor inhibitorio de progenitores mieloides (MPlF-1), aunque ninguna de éstas fueron suficientemente sensibles por sí solas. Cuando estudian el valor de un biomarcador añadido a la presencia de síntomas,

concluyen que la concentración plasmática elevada de PCR en presencia de un síntoma mayor de exacerbación (disnea, esputo abundante o purulento) es útil en la confirmación de exacerbación.

En otro trabajo, Perera et. al⁴⁹ relacionan los cambios inflamatorios presentes en la exacerbación de EPOC y la falta de recuperación y recurrencia en los siguientes 50 días. Se midieron las concentraciones de IL-6 y PCR en plasma e IL-6 y 8 en esputo de pacientes con EPOC en fase estable, en exacerbación y a los 7, 14 y 35 días post-exacerbación. La falta de mejoría sintomática tras la exacerbación se asoció a elevación persistente de la inflamación sistémica. Los autores concluyen que la concentración sérica elevada de PCR 14 días después de la exacerbación podría ser predictora de exacerbaciones recurrentes en los siguientes 50 días.

Pinto-plata et. al⁵⁰ intentaron relacionar citoquinas sistémicas y los cambios fisiológicos y clínicos de pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC. Se midió la disnea, utilizando la escala analógica visual y se determinó la función pulmonar, el hemograma y los niveles plasmáticos de IL-6, IL-8, leucotrieno B4 (LTB4), TNF- α e inhibidor de la proteasa secretora de leucocitos (SLPI) en 20 pacientes que ingresaron en un hospital por exacerbación de la EPOC, a las 48 horas y 8 semanas después del alta hospitalaria. Los autores observaron una correlación significativa entre los cambios en IL-6, IL-8 y LTB4 y los cambios en el FEV₁, percepción de la disnea y frecuencia respiratoria. No encontraron cambios significativos en los niveles de TNF- α y SLPI. Malo et al.⁵¹ describieron la evolución de varios marcadores inflamatorios en la circulación sistémica durante la agudización de la EPOC, y los potenciales efectos del tratamiento esteroideo durante la agudización. Los pacientes con EPOC mostraron al ingreso concentraciones plasmáticas más elevadas de IL-6 y PCR, pero concentraciones similares de IL-8 en relación al grupo control (no fumadores sanos). Estos valores no se modificaron de manera estadísticamente significativa en las primeras 24 h. de hospitalización, en el momento del alta médica ni a los 2 meses, a pesar de recibir tratamiento esteroideo.

En un intento de identificar un biomarcador diferente, Bozinovskiy et al.⁵² identificaron en el suero de pacientes con exacerbación de EPOC el Amiloide A (SAA), un reactante de fase aguda proteico sintetizado en el hígado en respuesta a inflamación o injuria tisular. Midieron los niveles de SAA y PCR en pacientes EPOC durante una exacerbación y en fase estable. Concluyeron que el SAA es un novedoso biomarcador de agudización de EPOC más sensible y con mayor correlación con la gravedad del evento que la PCR.

Las agudizaciones desencadenadas por infección bacteriana pueden tener biomarcadores diferentes, inducidos por la presencia de productos bacterianos. Un ejemplo de ello es la procalcitonina producida por las células endoteliales en presencia de bacterias. Existen estudios dirigidos a orientar el uso de antibióticos durante la agudización, utilizando esta proteína como biomarcador de presencia bacteriana^{53,56}. En un trabajo publicado por Stolz et al⁵⁷ se estudian los niveles circulantes de copeptina (precursor de vasopresina), PCR y procalcitonina en pacientes EPOC ingresados por agudización, a los 14 días del ingreso y seis meses después. Los niveles de los tres biomarcadores estaban elevados durante la exacerbación pero permanecieron elevados en las mediciones posteriores. La Copeptina se asoció a mayor estancia hospitalaria y mala evolución a largo plazo, independientemente de otros marcadores clínicos de mal pronóstico. Los autores apuntan a este biomarcador como predictor de mala evolución a corto y largo plazo en pacientes ingresados por exacerbación de EPOC.

Este mismo grupo publicó recientemente un estudio que analiza la endotelina y la adrenomedulina en pacientes ingresados por agudización de EPOC y realiza un seguimiento por 2 años⁵⁸. Estos biomarcadores son péptidos vasoactivos que se encuentran elevados en pacientes con hipertensión pulmonar, hipoxia e infecciones. Sus hallazgos muestran que la pro-adrenomedulina plasmática podría ser usada como predictor pronóstico en pacientes ingresados por exacerbación de EPOC.

El estudio ECOS

Aunque son muchos los intentos de identificar el biomarcador ideal, los resultados disponibles hasta el momento son poco concluyentes, en parte por el tamaño de la muestra de los diferentes estudios. Es por ello que varios centros españoles han unido sus esfuerzos para diseñar un estudio dirigido a conocer mejor los diferentes mecanismos implicados en la agudización, explorando el papel de la inflamación midiendo diferentes marcadores en sangre y esputo, el papel de la disfunción cardiaca con un ecocardiograma, el papel de la embolia pulmonar con una angio-TAC torácica, el papel de la autoinmunidad, el efecto de los factores ambientales y los cambios de temperatura. Este ambicioso proyecto pretende reclutar 200 enfermos con una agudización grave de EPOC que requiera hospitalización, y repetir el estudio en fase estable, a los dos meses, con una tercera evaluación al año de haber entrado en el estudio, o bien en una nueva agudización si la hubiera. El estudio ECOS (estudio de las Exacerbaciones de la EPOC en España) debería ayudar a entender mejor los distintos mecanismos implicados con el fin de poder identificar un biomarcador de exacerbación

Conclusión

El desconocimiento de los mecanismos subyacentes a la agudización de la EPOC hace que sea difícil encontrar biomarcadores eficaces que ayuden a diagnosticarlas con más precisión, conocer mejor las variables asociadas al pronóstico y que permitan monitorizar la respuesta al tratamiento. En un futuro no muy lejano esperamos poder contar con nuevos datos que permitan entender mejor su fisiopatología y poder identificar y validar nuevos biomarcadores que nos ayuden a su identificación más precisa así como a su estadificación pronóstica.

BIBLIOGRAFÍA

- Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114-20.
- Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, Seemungal TA, Jeffries DJ, Warner TD et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 30-5.
- Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001; 56: 36-41.
- Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Roman SP, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
- Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-67.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55.
- Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S-401S.
- Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; 62: 198-9.
- Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
- Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ, Danhof M et al. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2006; 7: 74.
- Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822-32.

- Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822-32.
- Cosío BG, Agusti A. Autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 10-4.
- Tkacova R, Kluchova Z, Joppa P, Petrasova D, Molcanyiova A. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2007; 101: 1670-6.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55.
- Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-60.
- Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9.
- Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9.
- Caramori G, Romagnoli M, Casolari P, Bellettato C, Casoni G, Boschetto P et al. Nuclear localisation of p65 in sputum macrophages but not in sputum neutrophils during COPD exacerbations. *Thorax* 2003; 58: 348-51.
- Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti A et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005; 60: 293-300.
- White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 73-80.
- Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 867-74.
- Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786-96.
- Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759-64.
- Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 891-7.
- Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-20.
- Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759-64.

29. Balbi B, Bason C, Balleari E, Fiasella F, Pesci A, Ghio R et al. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1997; 10: 846-50.
30. Adler KB, Hendley DD, Davis GS. Bacteria associated with obstructive pulmonary disease elaborate extracellular products that stimulate mucin secretion by explants of guinea pig airways. *Am J Pathol* 1986; 125: 501-14.
31. Read RC, Wilson R, Rutman A, Lund V, Todd HC, Brain AP et al. Interaction of nontypable *Haemophilus influenzae* with human respiratory mucosa in vitro. *J Infect Dis* 1991; 163: 549-58.
32. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-23.
33. Papi A, Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. *J Biol Chem* 1999; 274: 9707-20.
34. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9.
35. Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, Macfarlane D, Garcia J, Anto JM. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 50-6.
36. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur Respir J* 2001; 17: 1024-33.
37. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 844-9.
38. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364: 1779-85.
39. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-8.
40. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 71-7.
41. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ* 2001; 323: 601-2.
42. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6.
43. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli OW, Qanadli SD et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007; 62: 121-5.
44. Agusti A, Thomas A, Neff Lecture. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systemic Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 478-81.
45. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-60.
46. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
47. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S et al. Antiasthmatic autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13: 567-9.
48. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 867-74.
49. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29: 527-34.
50. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, Cabral H, Masdin P, Linacre P et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 37-43.
51. Malo O, Sauleda J, Busquets X, Miralles C, Agusti AG, Noguera A. [Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 172-6.
52. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, Macgregor L, Black J, Giannakis E et al. Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 269-78.
53. Niewoehner DE. Procalcitonin level-guided treatment reduced antibiotic use in exacerbations of COPD. *ACP J Club* 2007; 146: 57.
54. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9-19.
55. Martinez FJ, Curtis JL. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in COPD exacerbations: closer but not quite there. *Chest* 2007; 131: 1-2.
56. Chang C, Yao WZ, Chen YH, Liu ZY, Zhang XW. [Value of serum procalcitonin in diagnosing bacterial lower respiratory tract infections in people with exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2006; 38: 389-92.
57. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058-67.
58. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Miedinger D, Leuppi J, Muller C et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 2008.

Actualización de la clasificación TNM para el carcinoma broncogénico

ÁNGEL LÓPEZ ENCUESTRA

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre

Avenida de Córdoba s/n

28041 Madrid

e-mail: lencuent@h12o.es

RESUMEN

La clasificación de extensión anatómica, por el denominado sistema TNM, del Carcinoma Broncogénico (CB) se inicio hace unos 50 años con la intención de agrupar pacientes en diferentes categorías de esta enfermedad dependiendo del pronóstico y de la indicación terapéutica.

Desde 1986 existe una única clasificación TNM para el CB, unificándose desde entonces las diferentes distribuciones de las categorías T, N y M que hasta ese momento, defendían las organizaciones europeas (UICC), americanas (AJCC) y japonesas.

En 1997 se publicó la última actualización hasta ahora vigente, que fue también aceptada a nivel mundial. Este acuerdo multinacional se ha traducido, en los últimos años del siglo XX, en una colaboración de más de 19 países recolectando 100.000 pacientes de esta neoplasia con la elaboración de una nueva propuesta, ya aceptada por la UICC y la AJCC. En ella se considera al tamaño tumoral con un protagonismo clasificatorio muy superior, así como se muestra una diferente distribución de las categorías TN en diferentes estadios. Todo ello ha mejorado la discriminación pronóstica con un mejor reparto del número de casos por estadios dejando pendiente una serie de cuestiones que se deben contestar con un nuevo trabajo prospectivo para la clasificación de 2016.

PALABRAS CLAVE: Estadificación, Carcinoma broncogénico, Extensión tumoral, Pronóstico.

En cualquier patología, la clasificación de la misma puede estar justificada por necesidades taxonómicas para la comunicación científica o para la decisión terapéutica, la predicción de respuesta, la resistencia a la terapia, para la estimación pronóstica.

En el Carcinoma Broncogénico la clasificación de extensión anatómica, o estadificación, se basa en el sistema TNM-estadios ampliamente conocido y utilizado desde hace más de 30 años. Concretamente, en el Carcinoma Broncogénico, la primera clasificación TNM fue en 1974 y desde entonces se han sucedido varias actualizaciones y diversos hechos significativos.

La edición de 1986 fue, por vez primera, la clasificación TNM-estadios del Carcinoma Broncogénico única a nivel mundial ha-

biéndose aunado las que hasta ese momento eran diferentes, la defendida por la europea Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la de la norteamericana Comisión Conjunta Americana Contra el Cáncer (AJC-AJCC).

Tradicionalmente se suelen revisar estas clasificaciones cada 10 años y en 1997 se efectuó la última modificación, también suscrita conjuntamente por la UICC y la AJCC, sumándose oficialmente la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS). La Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax (SEPAR) las ha adoptado oficialmente desde 1986.

Coincidiendo con la última clasificación (1997) tanto en España¹ como a nivel internacional² se establecieron diversas inicia-

tivas con el fin de mejorar las clasificaciones TNM-estadios disponibles para el Carcinoma Broncogénico.

Desde 1974 la estadificación del Carcinoma Broncogénico se ha basado en la casuística de 5.319 casos, fundamentalmente quirúrgicos, y de una sola institución ubicada en Estados Unidos y recogida durante un período de más de 20 años³. Unos de los descriptores más clásicos y más fáciles de determinar, el tamaño tumoral, era tratado desde 1974 de una forma dicotómica (igual o menor de 3 cm. / mayor de 3 cm.). Un estadio (IIA) se conservaba fundamentalmente por normas taxonómicas dado que en varias experiencias ya comunicadas en 1998 no se detectaban diferencias pronósticas con los estadios adyacentes⁴.

La experiencia española, con los 2.991 casos recolectados por el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S) (1) entre 1993 y 1997 analizó, entre otros temas, el valor pronóstico del tamaño tumoral y se detectó que había un amplio abanico de diferentes estratos al observar varios valores de corte, que no incluía los 3 cm. Esta múltiple valoración del mismo descriptor, tamaño tumoral, se observó en la población operada cuando se trabajaba con la estadificación clínica pre-toracotomía⁵ y con la patológica tras la cirugía⁶.

El mismo año de la última estadificación (1997) ya se efectuaron algunas reuniones internacionales entre expertos en estadificación del CB para establecer una alianza mundial que consiguiera la recolección de muchos casos diagnosticados y tratados de forma reciente durante esa década.

En 1998 se inició esa colaboración internacional constituyéndose en el año 2001 el Comité Internacional de Estadificación de la Asociación Internacional para el Estudio de Cáncer de Pulmón (ISC-IASLC), en el que participa activamente el GCCB-S desde su comienzo.

Se elaboró una base de datos para recoger información de forma estructurada de casos diagnosticados de CB entre 1990 y 2000 y tratados con cualquier modalidad terapéutica que incluía a los pacientes con solo terapia de soporte. La gestión se centralizó en una institución experimentada en manejo de bases de datos multiinstitucionales oncológicas (CRAB). El comité ejecutivo, la oficina central de gestión de datos y las diferentes instituciones que conforman este proyecto de la IASLC se detallan en la primera publicación del grupo en mayo de 2006², accesible libremente por Internet (<http://www.jto.org>)

En el momento de cerrar la entrada de casos en diciembre de 2006 se habían registrado más de 100.000 casos, de los que 68.463 eran CB no microcíticos válidos para el estudio de estadificación propuesto.

El ISC-IASLC estableció que, para la constitución de las categorías TNM-Estadios, el argumento fundamental fuera

el pronóstico de supervivencia considerando como evento la muerte por todas las causas, complementándose con " la relevancia en la práctica clínica"⁷.

La base de datos identificaba diversas variables² que deberían ser rellenadas para cada paciente y se utilizaron diversos métodos analíticos destacando, para la agrupación en estadios, el sistema de partición recursiva con amalgamamiento que permite, entre otras ventajas, la consideración de todas las variables disponibles de todos los casos registrados. Finalmente, también se establecieron, y ejecutaron, varios sistemas de validación de resultados a nivel interno con fragmentación aleatoria o dirigida de la muestra, o por convalidación externa con un registro poblacional de Norteamérica⁸.

En julio y agosto de 2007 se han publicado las propuestas del ISC-IASLC en relación a la estadificación TNM-estadios del Carcinoma Broncogénico, tanto en relación al apartado T⁹, al apartado N (10), al M (11) y a los estadios (7). Este conjunto de trabajos, por tanto, agrupa un buen número de propuestas que se han remitido a la UICC y a la AJCC con el fin de poder contribuir a la definitiva construcción de la nueva clasificación TNM de Carcinoma Broncogénico prevista para 2009.

La clasificación TNM propuesta por la ISC-IASLC se detalla en la tabla I y para los estadios en la tabla II. En la tabla III se expresa la nueva clasificación TNM-estadios ha publicar en 2009 mencionando los descriptores de 1997.

En el apartado T el cambio más significativo se centra en el descriptor más estudiado y con mejor validación de toda esta iniciativa: el tamaño tumoral. Después de más de 30 años se rompe la dicotomía de los 3 cm y se generan 5 estratos pronósticamente diferentes al considerar 4 puntos de corte (2, 3, 5, 7 cm)⁹. También se consideran cambios para la presencia de otros nódulos y para el derrame pleural tumoral. Para el apartado N se sugieren futuras investigaciones pero no existe información suficiente para modificar la clasificación ya existente desde 1997¹⁰.

El apartado M se divide en 2 grupos, el menos malo, pronósticamente hablando, sería el M1a que incluye el derrame pleural maligno y la presencia de nódulo/s pulmonares contralaterales, dejando como el peor M1b cuando existen metástasis a distancia extratorácicas¹¹.

Finalmente se efectúa una propuesta de estadios en donde se realizan varias migraciones de descriptores y de categorías en relación a la clasificación de 1997 con el efecto más evidente del incremento en el número de casos en el estadio IIA y su, ahora sí, discriminación pronóstica con los estadios adyacentes⁷.

TABLA I.

Nueva propuesta de estadificación TNM y de estadios ISC-IASLC-07 Propuesta de descriptores T, N y M

T (Tumor Primario)

- TX Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en el aspirado bronquial pero no visible por imagen o por broncoscopia.
- T0 No evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor < 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión mas proximal que el bronquio lobar (p.ej.: no en el bronquio principal) [a]
 - T1a Tumor < 2 cm en su diámetro mayor
 - T1b Tumor >2 cm pero < 3 cm en su diámetro mayor
- T2 Tumor >3 cm pero < 7 cm o tumor con cualquiera de los siguientes datos (tumores T2 con estas afectaciones son clasificados T2a si < 5 cm)
 - Afectación del bronquio principal > 2 cm distal a la carina
 - Invasión de la pleura visceral
 - Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la zona hiliar pero no afecta al pulmón entero
- T2a Tumor > 3 cm pero < 5 cm en su diámetro mayor
- T2b Tumor > 5 cm pero < 7 cm en su diámetro mayor
- T3 Tumor > 7 cm o que invade cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo tumor del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumor en el bronquio principal < 2 cm distal a la carina [a] pero sin afectación de la carina o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero o un nódulo/s tumor separado en el mismo lóbulo
- T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina o presencia de un nódulo/s tumor separado en un diferente lóbulo homolateral

N (Adenopatías Regionales)

- NX No puede evaluarse
- N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales
- N1 Metástasis en adenopatías homolaterales intrapulmonares, peribronquiales y/o hilares, incluyendo afectación por extensión directa
- N2 Metástasis en adenopatías homolaterales mediastínicas y/o subcarínicas
- N3 Metástasis en adenopatías contralaterales hilares o mediastínicas, o escalénicas homo- o contralaterales o supraclaviculares homo- o contralaterales.

M (Metástasis)

- MX No puede evaluarse
- M0 No metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia
 - M1a Nódulo/s tumoral contralateral o tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno [b]
 - M1b Metástasis a distancia

[a] El infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño con el componente invasivo limitado a la pared bronquial, que se puede extender proximalmente al bronquio principal, también se clasifica como T1.

[b] La mayoría de los derrames pleurales asociados con el cáncer de pulmón se deben al tumor. Sin embargo, hay algunos pacientes en quienes múltiples estudios citopatológicos del líquido pleural son negativos para tumor. En estos casos, el líquido no es hemático y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico indican que el derrame no se relaciona con el tumor, se debería excluir el derrame como elemento de clasificación, y el paciente debería ser considerado como T1, T2 o T3.

Modificado de J Thorac Oncol 2007; 2: 706-714

TABLA II.

Nueva propuesta de estadificación TNM y de estadios ISC-IASLC-07

Definiciones propuestas para los Estadios TNM

Carcinoma oculto	TX N0 M0
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1a, b N0 M0
Estadio IB	T2a N0 M0
Estadio IIA	T1a, b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
Estadio IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0
Estadio IIIA	T1, T2 N2 M0 T3 N1, N2 M0 T4 N0, N1 M0
Estadio IIIB	T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0
Estadio IV	Cualquier T Cualquier N M1a, b

Modificado de J Thorac Oncol 2007; 2: 706-714

La principal fortaleza y enseñanza de este estudio es la evidente demostración de que el momento actual 46 instituciones de 19 países han acordado y decidido compartir información propia con un total de más de 100.000 casos. La "fuerza de los números" es un formidable argumento para conseguir información que manejada inteligente y prudentemente, como es el caso, oferte los mejores datos para tomar las mejores decisiones clasificatorias.

Las limitaciones de toda esta iniciativa las exponen los diferentes autores de los diversos capítulos. Dado que las bases de datos originales de cada institución no se diseñaron en su momento para el uso que posteriormente ha efectuado el ISC-IASLC, ha existido una caída importante de los tamaños muestrales para el estudio de los descriptores más básicos. Por ejemplo, para el descriptor tamaño ya mencionado, de los 100.000 casos remitidos, finalmente sólo se pudo contar con 7.480 casos T1-T2N0M0p con resección completa. Para el resto de los descriptores T ó N la mues-

tra era mucho más baja e impedía para la mayoría de ellos hacer análisis específicos. Se han detectado otras posibles deficiencias. Para el estudio del descriptor tamaño no se ha puesto en cuestión el criterio de 3 cm. con el fin de mantener la misma clasificación T1-T2 de 1997. Esta decisión, basada en reglas taxonómicas, ha "obligado" a los investigadores a estudiar los estratos pronósticos de forma imperativa en 2 grupos independientes: por un lado los casos de CB de tamaño igual o menor de 3 cm. y por otro en otro grupo de casos con CB mayor de 3 cm. En el futuro el tamaño tumoral debería ser tratado como una variable continua sin ninguna limitación para su análisis.

Todas las posibles limitaciones de todos los trabajos aquí publicados tienen una magnífica utilidad para ser consideradas en el diseño y aplicación del futuro registro de un estudio prospectivo que este comité ISC-IASLC propone para ser iniciado en enero de 2009 con el fin de colaborar en la realización de la clasificación TNM-estadios de 2016.

En esta enfermedad, con rangos de epidemia mundial, nunca es tarde para mejorar de una forma continuada su clasificación pronóstica en una formulación TNM-estadios lo más sencilla posible, sin ser simplista, y lo más completa posible, sin ser compleja.

La estadificación, según la Real Academia de la Lengua Española incluye la extensión de una neoplasia (TNM) "y la gravedad" de la misma (¿otros factores?). Si otros parámetros no TNM pudieran demostrar que tienen una influencia pronóstica significativa, tanto clínica como estadísticamente, sobre la clasificación TNM, se podría o debería incluir a esas nuevas variables en todo este sistema clasificatorio estadificador según pronóstico.

El coeficiente de determinación (R2) de la nueva clasificación mejora levemente el valor obtenido con la clasificación TNM de 1997 (30.4 sobre 29.4)^{7,8}, pero ambos delatan que la información TNM disponible solo controla menos de un tercio de toda la variabilidad en relación al pronóstico. Por ello, además de mejorar de forma continua nuestra precisión en la clasificación TNM del Carcinoma Broncogénico es preciso seguir investigando si otros factores clínicos o funcionales¹² o moleculares^{13,14} pueden mejorar esa predictibilidad pronóstica.

TABLA III.

Propuesta TNM-Estadios ISC-IASLC 2007
Comparación con la estadificación TNM-UICC-AJCC-1997

Goldstraw P. J Thorac Oncol; 2007; 2 (supp 4): 142s-143s

No se modifica la clasificación ganglionar (N)

Descriptor T-M UICC-1997	Propuesta ISC-IASLC Apartados T-M	N0	N1	N2	N3
T1 (<=2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (<2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (<=5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5-7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invasion)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nódulo ipsilobar)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (pulmón ipsilateral)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (derrame pleural)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (pulmón contralateral)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (distancia)	M1b	IV	IV	IV	IV

BIBLIOGRAFÍA

- The surgery of bronchogenic carcinoma in Spain. A descriptive study. The Cooperative Group on Bronchogenic Carcinoma of SEPAR (GCCB-S). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Arch Bronconeumol 1995; 31: 303-9
- Goldstraw P, Crowley JJ; on behalf of the IASLC International Staging Project. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. J Thorac Oncol 2006; 1: 281-6. <http://www.jto.org/pt/re/jto/pdfhandler.01243894-200605000-00002.pdf>;
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-7.
- Rami-Porta R; Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Reflections on the revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1998; 113: 1728-9.
- Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Clinical tumour size and prognosis in lung cancer. Eur Respir J 1999; 14: 812-6.
- Lopez-Encuentra A, Duque-Medina JL, Rami-Porta R, de la Cámara AG, Ferrando P; Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group

- of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Staging in lung cancer: is 3 cm a prognostic threshold in pathologic stage I non-small cell lung cancer? A multicenter study of 1,020 patients. *Chest* 2002; 121: 1515-20.
7. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al; on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.
 8. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al; on behalf of the International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the Proposals for Revision of the T, N, and M Descriptors and Consequent Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 694-705.
 9. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al; on behalf of the International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee, Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
 10. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al; on behalf of the International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee, Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-12.
 11. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al; on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the M Descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-93.
 12. Lopez-Encuentra A, Gomez de la Camara A, Rami-Porta R, Duque-Medina JL, de Nicolas JL, Sayas J; Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Previous tumour as a prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer. *Thorax* 2007; 62: 386-90.
 13. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 570-80.
 14. Chen HY, Yu SL, Chen CH, et al. A five-gene signature and clinical outcome in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 11-20.

