

19. Farmacoterapia del sistema respiratorio

M. ALÓS
C. BORRELL

El officio principal de los pulmones
es recibir el ayre, y difponerle a q del
fe hagan los efpiritus de la vida.

Historia de la compoficion del cuerpo humano.
JUAN VALVERDE DE HMUSCO, 1556

INTRODUCCIÓN

Probablemente una indiscreción de los facultativos que lo atendían, hizo del dominio público la información de que Fredèrik Chopin padecía una tuberculosis. En España estaba vigente un edicto del rey Fernando VI por el que un paciente de tuberculosis era tratado con un rigor idéntico al que se aplicaba a los pobres leprosos (Gomis M y Sanchis B. Las enfermedades infecciosas y la música. 1ª edición 1999 Bristol Myers SA). Desde su infancia, Chopin presento un cuadro de tos crónica con intensa broncorrea y frecuentes infecciones de las vías respiratorias. Aunque con estos y otros signos que se conocen de la enfermedad del músico cabrían actualmente diferentes diagnósticos alternativos, sin excluir el asma o la fibrosis quística, parece indudable que Cho-

pin sufrió socialmente la tuberculosis, quedando condenado a un aislamiento casi absoluto.

El adecuado diagnóstico de las enfermedades del sistema respiratorio requiere en primer lugar de una historia clínica del paciente. La historia aporta información esencial y permite conocer el entorno del paciente. Entre los datos que se deben obtener destacan las exposiciones ambientales o laborales; los antecedentes familiares, las enfermedades previas y el uso de fármacos. Sin embargo, lo más importante sería definir con claridad los síntomas generales, como la pérdida de peso o la fiebre y los principales síntomas respiratorios como tos, la disnea o el dolor torácico. La exploración física sigue en importancia a la historia clínica. Además del estado general, de la percepción de ansiedad, la disnea de esfuerzo y otros datos ge-

nerales que se obtienen en la entrevista al paciente, debe aplicarse una secuencia sistemática de inspección, palpación, percusión y auscultación que, en algunos pacientes, proporciona una valiosa información. Finalmente, pueden necesitarse pruebas de función pulmonar, estudios bioquímicos, microbiológicos o estudios especiales.

1 BASES FISIOLÓGICAS^(1,2,3,4)

1.1. Anatomía del aparato respiratorio

El intercambio gaseoso es la función principal del aparato respiratorio. Consiste en proporcionar oxígeno (O₂) a la sangre arterial y eliminar anhídrido carbónico (CO₂) de la sangre venosa mixta contenida en la arteria pulmonar. Esta función es, a su vez, dependiente de cuatro circunstancias:

- a) La renovación periódica del gas alveolar.
- b) La adecuada difusión de las moléculas de O₂ y CO₂ entre el alveolo y los capilares sanguíneos.
- c) Un aporte adecuado y constante de sangre a través de la circulación pulmonar.
- d) Una relación equilibrada entre ventilación y perfusión, que procure la mayor eficacia en el intercambio de gases.

Aunque no se trate estrictamente de funciones pulmonares, la eficiencia metabólica global de la respiración, queda adicionalmente condicionada por otros dos componentes.

- e) La adaptación de la ventilación a las necesidades metabólicas, y
- f) El correcto funcionamiento del sistema de transporte de oxígeno hasta el metabolismo celular periférico.

La mezcla de gases que contiene la red alveolar se renueva cíclicamente gracias a un sistema conductor, el árbol traqueobronquial, y a una fuerza motriz capaz de generar el flujo inspiratorio y vencer la resistencia que ofrecen el parénquima pulmonar y la caja torácica.

El árbol traqueobronquial es un sistema de tubos cuyo diámetro se reduce progresivamente, a medida que aumenta su número. Comienza en la tráquea, se ramifica en dos bronquios principales, derecho e izquierdo, cinco bronquios lobulares, diversos bronquios segmentarios y un enorme número de bronquiolos terminales. A estas estructuras, que no participan en el in-

tercambio de gases, se les denomina espacio muerto anatómico y su volumen es aproximadamente de 150 ml en un individuo sano.

Los bronquiolos terminales dan origen a los denominados bronquiolos respiratorios y, finalmente, a los sacos alveolares. A la zona situada más allá del bronquiolo terminal se la conoce como ácino o lobulillo pulmonar. El conjunto de acinos constituye la mayor parte del parénquima pulmonar, zona respiratoria en la que se produce el intercambio de gases.

Como consecuencia de la contracción activa del diafragma y de los músculos intercostales se produce la ventilación. Se produce la inspiración cuando el volumen de la caja torácica aumenta y la presión alveolar se hace inferior a la atmosférica. La relajación de los músculos y las propiedades elásticas del parénquima pulmonar provocan el retorno pasivo a la posición inicial y el flujo espiratorio.

Con cada inspiración entra en los pulmones un volumen de aproximadamente 500 ml que se denomina volumen corriente. La cantidad de aire que contienen los pulmones cuando se hallan totalmente distendidos, constituye la capacidad pulmonar total (TLC, del inglés total lung capacity). Tras una espiración máxima, permanece atrapado en el interior del tórax un volumen de aire que se denomina volumen residual (RV, del inglés residual volume). La cantidad de aire espirada en este proceso se denomina capacidad vital (VC, del inglés vital capacity). La capacidad residual funcional (FRC, del inglés functional residual capacity) es la cantidad de aire contenida en los pulmones al final de una espiración normal; equivale a la suma del RV y del volumen de reserva espiratorio (ERV, del inglés expiratory reserve volume). Todos estos parámetros dependen de la raza, la edad, la talla, el peso y el sexo del individuo, por lo que suelen expresarse como porcentaje de un valor de referencia.

Para calcular el volumen de aire movilizado por el parénquima pulmonar en un minuto que realmente resulta efectivo, es decir la ventilación alveolar (VA), debe descontarse del volumen corriente (500 ml) de aire que ventila el espacio muerto anatómico (150 ml), multiplicando la diferencia por la frecuencia respiratoria (15/min); en el individuo sano, su valor es de unos 5.000 ml/min [(500 - 150)*15].

La difusión de O₂ y CO₂ se produce pasivamente, es decir por simple diferencia de presión entre el alveolo y el capilar. Particularmente, la gran superficie de intercambio del aparato respiratorio es ideal para faci-

litar la difusión gaseosa. Las enfermedades caracterizadas por aumento del espesor de la barrera alveolocapilar (fibrosis intersticial) dificultan esta difusión.

En el parénquima pulmonar se localizan la circulación pulmonar, que interviene de manera directa en el intercambio de gases, y la circulación bronquial que nutre las vías aéreas. La circulación pulmonar presenta una estructura ramificada (arteria pulmonar, arteriolas, capilares, vénulas y venas pulmonares) similar a la del árbol traqueobronquial. Los capilares pulmonares forman una densa red alrededor de cada unidad alveolar.

La circulación pulmonar, además de proporcionar un flujo capilar constante, desarrolla una serie de misiones complementarias, actuando como un filtro mecánico y bacteriano, aportando nutrientes al parénquima pulmonar, constituyendo un reservorio de sangre para el ventrículo izquierdo y participando en una indudable actividad endocrina (angiotensina, bradicinina, serotonina).

El factor más relevante en cuanto a la capacidad para intercambiar O_2 y CO_2 es la relación entre la ventilación y la perfusión. Idealmente, el flujo de aire en l/min que recibe el aparato respiratorio debe ser aproximadamente equivalente a la cantidad en l/min de sangre capilar que lo perfunde. Una baja proporción VA/flujo conduce a una incapacidad para eliminar el CO_2 y proporcionar el volumen requerido de O_2 . En el caso extremo del shunt, las presiones parciales de O_2 y CO_2 de la sangre capilar que abandone dicha unidad serán muy similares a las de la sangre venosa mixta.

El consumo de O_2 y la producción de CO_2 , que cambian constantemente, a veces de forma muy acentuada, constituyen los elementos clave en el control de la ventilación que, en consecuencia, queda vinculado a la actividad metabólica del organismo. Por ejemplo, aunque durante el esfuerzo físico el consumo de O_2 y la producción de CO_2 pueden llegar a ser 10 veces superiores a los valores basales, las cifras de PaO_2 y $PaCO_2$ se mantienen prácticamente invariables en el individuo sano. A pesar del profundo cambio metabólico, la eficacia del intercambio pulmonar de gases se mantiene prácticamente constante gracias a un sistema automático de control de la ventilación encargado de regular su periodicidad, profundidad y ritmo. Este sistema de control está formado por los centros apnéusico y neumotáxico, situados en la protuberancia y el bulbo que, en su conjunto, se denominan centro respiratorio y por receptores de tres tipos:

- Receptores pulmonares, que responden a estímulos de estiramiento del parénquima pulmonar, de irritación de la vía aérea o a cambios en el intersticio.
- Receptores vasculares, quimiorreceptores periféricos en la aorta y en la bifurcación carotídea, que responden a cambios en el pH, la PaO_2 y $PaCO_2$ de la sangre arterial y quimiorreceptores centrales, próximos al centro respiratorio, que sólo reconocen cambios en el pH y la PaO_2 .
- Receptores musculares, situados en el huso de los diferentes músculos respiratorios y que responden a reflejos de estiramiento.

Parte de la información procedente de todos estos receptores es analizada por la corteza cerebral, constituyendo la base de fenómenos como la sensación de disnea o el control voluntario de la ventilación. El patrón ventilatorio puede modificarse por el efecto de la voluntad, por variaciones metabólicas, por cambios en el pH, la PaO_2 y $PaCO_2$ arteriales, por estimulación de los receptores intrapulmonares, por ejemplo en la embolia pulmonar, la neumonía o el asma, por la depresión (sedantes) o estimulación (doxapram, almitrina) de los quimiorreceptores periféricos y por la depresión (sedantes, obesidad, mixedema, enfermedades neurológicas) o estimulación (ácido acetilsalicílico, naloxona, enfermedades neurológicas) de los quimiorreceptores centrales.

En el ser humano, el sistema de transporte de oxígeno que permite la actividad metabólica depende, simultáneamente, de la cantidad total de oxígeno transportada por unidad de volumen sanguíneo, como O_2 disuelto en el plasma (1%) o como combinación química reversible con la hemoglobina (99%), y del volumen de sangre movilizado por unidad de tiempo. En consecuencia, cuando la demanda de O_2 aumenta, se ponen en marcha dos mecanismos fisiológicos de especial relevancia: el incremento de la extracción periférica del O_2 y el incremento del gasto cardiaco. Junto a ellos, existen otros mecanismos compensadores (la poliglobulia y los cambios en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno) pero son de lenta instauración, de consecuencias adversas o de limitada trascendencia fisiopatológica.

1.2. Exploración funcional pulmonar

La exploración del sistema respiratorio puede integrar un gran número de pruebas, desde una sencilla es-

pirometría hasta estudios fisiológicos muy sofisticados. En este capítulo nos limitaremos a comentar aquellos que permiten comprender mejor la fisiología y fisiopatología respiratorias.

1.2.1. Volúmenes estáticos

Los volúmenes respiratorios estáticos reflejan las propiedades elásticas de los pulmones y de la pared torácica. La Capacidad vital (VC) se considera una de las medidas más útiles de la función pulmonar; disminuye cuando se agrava una neumopatía restrictiva y se puede emplear para seguir el curso evolutivo de dichos procesos y su respuesta al tratamiento.

La capacidad vital forzada (FVC, del inglés forced vital capacity) se determina en la espirometría y es el volumen de aire espirado con la máxima fuerza. Al comparar la VC con la FVC en los pacientes con obstrucción de las vías aéreas se observa que aquella puede ser considerablemente mayor. Durante la maniobra de FVC, las vías aéreas terminales llegan a cerrarse de forma prematura, antes de alcanzar el verdadero volumen residual, atrapando el gas en la zona distal e impidiendo que se pueda medir con el espirómetro.

La TLC es el volumen total de aire contenido en el tórax tras una inspiración máxima. La FRC es el volumen de aire presente en los pulmones al final de la espiración normal cuando todos los músculos respiratorios están relajados. Es fisiológicamente el parámetro más importante, por cuanto se aproxima al valor normal del volumen corriente. La pérdida de la retracción elástica del pulmón en el enfisema aumenta la FRC, mientras que la rigidez del mismo en casos de edema, fibrosis intersticial y otras enfermedades restrictivas la reduce. La capacidad inspiratoria es la diferencia entre la TLC y la FRC. La FRC puede descomponerse en el RV, volumen de aire que queda en los pulmones al final de la espiración máxima, y en el volumen de reserva espiratorio ($ERV = FRC - RV$). El RV suele corresponder al 25% de la TLC. Los cambios en el RV son paralelos a los de la FRC con dos excepciones; en la enfermedad restrictiva pulmonar y las enfermedades de la pared torácica se reduce el RV menos que la FVC y la TLC, y en la enfermedad de vías aéreas pequeñas, el cierre prematuro durante la espiración hace que se atrape aire, de forma que se eleva el RV mientras la FRC sigue siendo casi normal. En la EPOC y el asma, el RV aumenta más que la TLC, provocando cierta disminución en la VC. La alteración típica de la obesidad es un menor ERV, deter-

minado por un descenso notable de la FRC con un RV relativamente bien conservado.

1.2.2. Volúmenes dinámicos

La espirometría es un registro de los volúmenes pulmonares frente al tiempo durante una maniobra de FVC. Esta maniobra permite evaluar los volúmenes pulmonares dinámicos, imagen del calibre y la integridad de las vías aéreas.

El volumen espiratorio forzado en 1 seg (FEV_1 , del inglés forced expiratory volume in 1 sec) es el volumen de aire que se espira con fuerza durante el primer segundo después de una inspiración máxima y representa aproximadamente un 75% de la FVC.

El flujo espiratorio forzado medio durante la mitad de la FVC ($FEF_{25-75\%}$) es la pendiente de la línea que se cruza con el trazado espirográfico al 25 y 75% de la FVC. El $FEF_{25-75\%}$ depende menos del esfuerzo que la FEV_1 y se considera un indicador más sensible de obstrucción aérea inicial.

Los flujos espiratorios se prolongan en el broncospasma, cuando existen secreciones bronquiales impactadas y cuando se pierde la retracción elástica pulmonar en el enfisema. En los procesos restrictivos pulmonares, el aumento de la retracción elástica pulmonar tiende a mantener el calibre de las vías aéreas mayores, de forma que para volúmenes pulmonares comparables, los flujos suelen ser más intensos de lo normal (sin embargo, las pruebas que valoran las vías aéreas de menor calibre pueden ser patológicas).

La repetición de las pruebas de función pulmonar tras inhalación de un broncodilatador puede informar sobre la reversibilidad del proceso obstructivo. Se considera significativa una mejora superior al 15-20% en la FVC o la FEV_1 . Sin embargo, la ausencia de respuesta a una sola exposición al broncodilatador no significa necesariamente que el tratamiento de soporte no pueda resultar beneficioso. En otro orden, en las pruebas de provocación bronquiales, una reducción significativa de los flujos después de inhalar metacolina suele ser indicativo de asma.

1.2.3. Curva flujo-volumen

Registrando de forma continua el flujo y el volumen con un espirómetro electrónico durante una maniobra de VC inspiratorio y espiratorio forzado, se genera una curva flujo-volumen, cuya forma refleja el estado de

los volúmenes pulmonares y las vías aéreas durante un ciclo respiratorio. En los trastornos restrictivos y en los obstructivos se producen cambios característicos en la curva que, de este modo, resulta de especial utilidad para detectar las lesiones laríngeas y traqueales, diferenciando una obstrucción fija de una variable en las vías aéreas superiores.

1.2.4. Determinación de los gases arteriales

La idoneidad y eficacia del intercambio gaseoso entre los pulmones y la sangre venosa se refleja en los valores de P_{aCO_2} y P_{aO_2} . La P_{aCO_2} se mantiene en condiciones normales en un estrecho intervalo entre 35 y 45 mm Hg. Un incremento en la producción de CO_2 (V_{CO_2}) suele acompañarse de un aumento en la frecuencia ventilatoria, evitando que aumente la P_{aCO_2} .

La P_{aCO_2} es notablemente menor que la P_{iO_2} inspirada (P_{iO_2}) y algo menor que la P_{aO_2} .

La P_{iO_2} puede calcularse como fracción (F_{iO_2}) de la presión atmosférica ($P_{iO_2} = 0,21 \times 760 \text{ mmHg} \sim 160 \text{ mmHg}$). Dado que el aire inspirado penetra en las vías aéreas altas saturado de vapor de agua, debe descontarse la presión parcial de este vapor $37^\circ C$, así la $P_{O_2} = 0,21 \times (760 - 47) \sim 149 \text{ mmHg}$. A efectos prácticos, la P_{O_2} del aire inspirado que entra a los alvéolos se puede calcular multiplicando la F_{iO_2} por 7.

Como la presión total de gas en el alvéolo debe permanecer constante, cuanto más CO_2 entre a éstos, menor debe ser la P_{aO_2} . En un paciente con una dieta normal, el cociente respiratorio (V_{CO_2}/V_{O_2}) no es 1, sino 0,8, por lo que 1 mm de P_{aCO_2} desplaza de forma eficaz 1,25 mm P_{aO_2} . A efectos clínicos, se puede asumir que la P_{aCO_2} , en el alvéolo, es igual a la P_{aCO_2} , por lo que la primera se puede calcular con la ecuación $P_{aO_2} = F_{iO_2} \times$

$(P_b - P_{H_2O}) - 1,25 \times P_{aCO_2}$. Recordemos, además, que $F_{iO_2} \times (P_b - P_{H_2O}) \sim 7 \times F_{iO_2}$. Así pues, en condiciones normales de presión atmosférica, con una P_{aCO_2} de 40 mm Hg, la $P_{aO_2} = 147 - 50 = 97 \text{ mmHg}$.

Si partiéramos de unos valores iguales de VA y perfusión sanguínea, la P_{aO_2} y la P_{aO_2} serían iguales. Sin embargo, el cociente VA/Q, de 0,8 en los pulmones normales, determina que la P_{aO_2} sea 5-15 mmHg inferior menor que la P_{aO_2} , lo que equivale a una derivación de un 2% de la sangre arterial pulmonar (venosa mixta) directamente hacia la circulación venosa sin participar en el intercambio gaseoso. La diferencia entre P_{aO_2} y P_{aO_2} refleja directamente el desajuste entre VA y Q, dicho de otro modo, la gravedad de la neumopatía intrínseca. El descenso fisiológico de P_{aO_2} con la edad se debe a la disminución de la retracción elástica del pulmón (enfisema senil), que hace que se cierren las vías aéreas pequeñas con el volumen corriente, lo que reduce el cociente VA / Q.

La causa más frecuente de hipoxemia es el desequilibrio V/Q (Tabla 1). En los pacientes con EPOC, la pérdida de elasticidad, el broncospasmo y las secreciones espesas se suman para empeorar la relación V/Q. Las zonas con cocientes V/Q bajos producen hipoxemia, mientras que las zonas con cocientes V/Q altos hacen inefectiva la ventilación, aumentando el trabajo respiratorio y contribuyendo a la hipercapnia. Mientras las vías aéreas no estén completamente obstruidas, un incremento de la F_{iO_2} hasta el 24-28% es suficiente para corregir la hipoxemia.

Las zonas que no están ventiladas en absoluto, pero que están perfundidas, producen un cortocircuito derecha-izquierda que provoca hipoxemia, más refractaria a los incrementos de F_{iO_2} . Dichas situaciones suelen obligar a la ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP), para conseguir aumentar la FRC y abrir las vías aéreas.

Tabla 1. Causas fisiológicas de hipoxemia.

Mecanismo	Ejemplo	Gradiente $P_{aO_2} - P_{aO_2}$
Disminución P_{iO_2}	Grandes alturas	Normal
Hipoventilación	Apnea del sueño	Normal
Pérdida del equilibrio V/Q	EPOC	Aumentado
Cortocircuito derecha-izquierda	Edema de pulmón	Muy aumentado
Alteración de la difusión	Embolia pulmonar	Aumentado

1.3. El equilibrio ácido-base^(6,6,7)

El sistema respiratorio humano está primariamente diseñado para el intercambio gaseoso, sin embargo también proporciona un importante mecanismo de regulación del equilibrio ácido-básico del organismo. La producción metabólica incrementada de anhídrido carbónico puede ser rápida y precisamente ajustada por el centro respiratorio, defendiendo el organismo de los cambios de pH que causarían grandes alteraciones metabólicas. De otro lado, las alteraciones de este mismo gas debidas a cambios ventilatorios pueden ser también la causa del mismo tipo de modificaciones del pH.

En un planteamiento sencillo, el balance de protones se consigue cuando la producción del metabolismo celular queda compensada por su excreción corporal. La producción neta de protones incluye dos componentes: el ácido carbónico, excretado como CO_2 por los pulmones y los ácidos fijos, que requieren excreción renal. La producción neta de ácidos fijos viene determinada por la ingesta y el metabolismo celular. Su mecanismo de corrección inmediata son los sistemas tampón, que también actúan como sistemas de transporte desde los sitios de producción a los de eliminación. La mayor parte de la excreción de ácido se efectúa en los pulmones, en forma de CO_2 . Por último, el riñón es el único órgano capaz de excretar cantidades apreciables de ácido fijo, con la regeneración del sistema tampón de bicarbonato.

Es imperativo el conocimiento y adecuado control de las causas y efectos de una amplia variedad de factores sobre el equilibrio ácido-base. La identificación de una composición ácido-base anómala del plasma puede orientar al clínico en el diagnóstico de una enfermedad específica. Una evaluación y tratamiento adecuados de los desórdenes ácido-base, requiere una aproximación sistemática, incluyendo: 1) la evaluación exactitud de los valores ácido-base; 2) la obtención de una historia clínica completa; 3) el cálculo del anión gap sérico; 4) la identificación del trastorno ácido-base primario; 5) el examen del balance hidro-electrolítico; 6) el control del pH y los electrolitos en orina.

1.3.1. Relación entre la gasometría y el equilibrio ácido-base

Los cambios agudos en la PaCO_2 resultan en cambios predecibles en el pH. Aunque la relación no es completamente lineal, pueden utilizarse unas guías

Tabla 2. Trastornos de la homeostasis ácido-base.

- Acidosis respiratoria: fallo ventilatorio en que la caída del pH se explica como un cambio en la PaCO_2 .
- Alcalosis respiratoria: hiperventilación alveolar en que el incremento de pH se explica como disminución en la PaCO_2 .
- Acidosis metabólica: reducción del pH se asocia con un anión gap incrementado debido a la acumulación de ácidos de origen renal, ácido láctico y cetoácidos.
- Alcalosis metabólica: incremento en el pH que se asocia con hipokalemia, contracción de volumen o administración exógena de álcalis.

aproximadas para estimar las consecuencias de la modificación de la PaCO_2 :

- Por cada incremento de la PaCO_2 en 20 mm Hg, el pH se reduce en 0,1.
- Por cada reducción de la PaCO_2 en 10 mm Hg, el pH aumenta en 0,1.
- Cualquier cambio de pH fuera de estos límites, debe considerarse de origen metabólico.

1.3.2. El concepto "anion gap"

Los organismos muestran un estado de electro-neutralidad, con un balance entre las cargas de los diferentes cationes y aniones. El anión gap es una disparidad artificial entre las concentraciones de los cationes y aniones de mayor importancia, que son habitualmente medidos, normalmente sodio, cloruro and bicarbonato. El anión gap se calcula como $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H})$.

El valor del anión gap es normalmente 8-16 mmol/l, de los cuales 11 mmol/l se deben a la albúmina. Un anión gap disminuido es habitualmente causado por hipoalbuminemia o hemodilución muy acentuada. Menos habitualmente, este fenómeno ocurre como resultado del incremento de la concentración de otros cationes, por ejemplo en casos de hipercalcemia o hipermagnesemia. Un anión gap incrementado es debido a deshidratación u otras circunstancias en las que se elevan otros aniones como el lactato, las cetonas, los ácidos renales acids, salicilatos, metanol y etilenglicol. Raramente, el anión gap incrementado es consecuencia de

una reducción en la concentración de calcio y magnesio.

La acidosis metabólica sin anión gap incrementado se asocia habitualmente con un incremento en la concentración de cloruros, que reemplazan al bicarbonato. La acidosis hiperclorémica es usualmente consecuencia de pérdidas gastrointestinales o renales de bicarbonato.

1.3.3. Evaluación sistemática de la gasometría

Una aproximación estructurada a la interpretación de la medida de los gases en sangre, permite asegurar que ningún aspecto quede sin analizar. Básicamente, deben seguirse dos etapas. En primer lugar deben evaluarse la PaCO₂ y el pH. Esencialmente, este análisis del estado ventilatorio y consecuentemente del balance respiratorio ácido-base, conducirá automáticamente a una evaluación del del balance ácido-base metabólico. En segundo lugar, se evaluarán la oxigenación arterial y el gradiente alveolo-arterial:

1. Investigar si la PaCO₂ es normal, baja, indicio de hiperventilación alveolar, o alta, sugiriendo un fallo ventilatorio. El pH permitirá establecer si están implicadas alteraciones metabólicas u otros trastornos.
2. En presencia de una acidosis metabólica, determinar si se ha incrementado el anión gap. Como dijimos arriba, no se incrementa en casos de diarrea o pérdidas urinarias de bicarbonato.
3. Evaluar la oxigenación arterial. La hipoxemia arterial en el adulto no es relevante clínicamente hasta que la saturación de oxígeno cae por debajo del 90%.
4. Calcular el gradiente alveolo-arterial para determinar si la retención de carbónico tiene un origen intapularmonar.

La hipoventilación alveolar, con una PaCO₂ incrementada, manteniendo un pH normal, representa probablemente un cambio ventilatorio primario compensado por el riñón. Algo similar ocurre en la retención de carbónico, compensada con una alcalosis metabólica, aunque esta compensación es usualmente pasajera. En la insuficiencia respiratoria aguda, la disminución del pH se corresponde con la elevada concentración sanguínea de anhídrido carbónico.

Alternativamente, si el pH se incrementa de forma paralela a la reducción de la PaCO₂, debe sospecharse de un estado de hiperventilación alveolar. El sistema renal

raramente es capaz de compensar completamente la alcalosis, el pH se sitúa entre 7,46 y 7,50 en la hiperventilación alveolar crónica.

La hiperventilación alveolar, con baja PaCO₂ y un pH entre 7,35 y 7,40 indica una acidosis metabólica primaria en que el sistema respiratorio ha normalizado el pH. La hiperventilación alveolar en the presencia de un pH arterial inferior a 7,35 sugiere una acidosis metabólica severa o una limitación del sistema respiratorio para compensarla.

Una PaCO₂ normal, acompañada de un pH arterial superior a 7,45 indica una alcalosis metabólica primaria sin compensación por el sistema respiratorio. En presencia de hipoxemia, sin embargo, este fenómeno puede ocurrir cuando un paciente con retención de carbónico incrementa su nivel usual de ventilación, por ejemplo en casos de embolia pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

2 FISIOPATOLOGÍA^(1,2,3,4)

2.1. Síntomas del paciente respiratorio

La tos es el síntoma más frecuente del paciente respiratorio. Sus causas son muy variadas, razón por la cual el síntoma tos es altamente inespecífico. Los aspectos que deben investigarse son, tiempo de instauración (aguda o crónica), frecuencia (continua o esporádica), temporalidad (nocturna, estacional), intensidad y productividad. Cualquier cambio en el tipo de tos (frecuencia, duración, etc.) de aparición reciente debe hacer sospechar un origen tumoral.

La tos crónica es un síntoma muy frecuente que puede ser secundario a situaciones muy diversas. En más del 95% de los casos la tos crónica es secundaria a descarga nasal posterior, asma bronquial, reflujo gastroesofágico, bronquitis crónica o procesos infecciosos de las vías aéreas superiores. La identificación del origen de la tos es fundamental para establecer un tratamiento etiológico efectivo.

La expectoración aparece cuando se superan los 100 ml/24 h de mucosidad traqueobronquial y refleja la presencia de una enfermedad inflamatoria en el parénquima pulmonar (infección), por contraposición a la presencia de tos no productiva que suele reflejar la existencia de una enfermedad irritativa (cuerpo extraño). Se denomina broncorrea a una expectoración extraordinariamente abundante, cuya presencia debe hacer sospechar el diagnóstico de bronquiectasias o, en oca-

siones más raras, de otras entidades clínicas como proteinosis alveolar o carcinoma broncoalveolar. En el interrogatorio sobre la expectoración deben investigarse sus características físicas; así, una expectoración muco-sa clara (bronquitis crónica), escasa, muy viscosa y difícil de eliminar (asma bronquial), herrumbrosa (neumonia) o muy maloliente (infección por anaerobios), permiten establecer una sospecha diagnóstica.

La hemoptisis es la emisión por la boca de sangre procedente del aparato respiratorio. Es un síntoma que suele indicar la presencia de una enfermedad grave (neoplasia broncopulmonar, tuberculosis, bronquiectasias).

Se puede considerar a la disnea como la sensación subjetiva de falta de aire junto a la percepción de trabajo respiratorio excesivo. Esta sensación se produce a través de un proceso complejo que incluye la activación de receptores sensoriales, la transmisión de estos impulsos al sistema nervioso central (SNC) y el procesamiento de dichas señales en los centros superiores. Se han formulado distintos mecanismos patogénicos, no incompatibles entre sí, relacionados con el origen de la disnea, incluyendo el aumento del consumo de oxígeno, la estimulación de los receptores pulmonares, etc. Es probable que cada uno de los mecanismos propuestos sea, en realidad, responsable de un tipo distinto de disnea.

Debe diferenciarse la disnea de algunas respuestas fisiológicas como la taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria) y la polipnea (aumento de la profundidad de las respiraciones). Como primer paso en la evaluación de la disnea se intenta establecer su origen respiratorio, frecuentemente acompañada de tos y expectoración, o cardiovascular, con intolerancia al decúbito y dolor de tipo anginoso. En ocasiones es muy difícil establecer esta distinción sin otras pruebas complementarias.

En definitiva, parece que bajo la denominación de disnea incluimos un conjunto de síntomas que pueden producirse por cualquiera de los mecanismos descritos y no son más que señales de alarma para «avisar» a la consciencia de que algo falla en algún nivel del sistema que regula la respiración.

El dolor torácico es un síntoma que suele obligar al paciente a acudir rápidamente al médico. Es esencial establecer el origen respiratorio, cardiológico o de la pared osteomuscular del dolor torácico. Como consideración general, debe tenerse en cuenta que el parénquima pulmonar no duele. Así, las enfermedades pa-

renquimatosas (fibrosis pulmonar, neoplasia broncopulmonar) no causan dolor torácico. Dejando aparte las fracturas y lesiones musculares, el origen más frecuente de dolor torácico es la afectación pleural (neumonía, neumotórax, neoplasia pleural, etc.). Además de la pleura, existen otras estructuras intratorácicas que pueden causar dolor. Así, la traqueítis puede provocar dolor retrosternal que empeora con la tos. En general las enfermedades del mediastino no suelen asociarse a dolor torácico. El herpes zoster puede causar dolor de tipo neurítico, que con frecuencia precede a la aparición de la erupción cutánea característica. Finalmente, debe recordarse la posibilidad de un dolor torácico de origen funcional.

Las alteraciones de la función ventilatoria son frecuentes en el paciente con enfermedad respiratoria. La propia taquipnea, que llega a alcanzar ritmos superiores a 30 respiraciones/min, puede considerarse, una vez descartado su origen funcional, un verdadero signo de gravedad. En ocasiones se detectan otros tipos de alteración ventilatoria, como la respiración de Kussmaul, caracterizada por respiraciones profundas asociadas a estados de acidosis, o la respiración de Cheyne-Stokes, que se presenta en forma de episodios repetidos de apnea, seguidos de un aumento progresivo de la frecuencia respiratoria que alcanza un cenit y vuelve a disminuir para repetir el ciclo de forma rítmica.

Otro síntoma característico en algunos pacientes con patología respiratoria, particularmente en el paciente con obstrucción crónica al flujo aéreo de gran intensidad, es la utilización de la musculatura respiratoria accesoria durante la respiración en reposo, fenómeno que no se observa habitualmente el individuo sano.

La cianosis es una coloración azulada de la piel y las mucosas que aparece cuando, por falta de oxígeno, aumenta la concentración de hemoglobina reducida en la sangre. Debe distinguirse la cianosis central, producida por intercambio de gases pulmonar defectuoso, de la cianosis periférica, causada por una circulación periférica alterada. En este segundo caso, las partes acras presentan una frialdad característica.

Se conoce como acropaquia al agrandamiento selectivo del extremo distal de los dedos, que adoptan una forma típica en palillo de tambor. Las causas más frecuentes de acropaquia son las bronquiectasias, el carcinoma broncopulmonar y las enfermedades intersticiales difusas del pulmón.

Diversas enfermedades crónicas del pulmón dan lugar a hipertensión arterial pulmonar y, con el tiempo, a insuficiencia cardíaca derecha (cor pulmonale). Por ello, siempre deben buscarse signos objetivos de insuficiencia cardíaca derecha (ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas maleolares) en el paciente con enfermedad pulmonar crónica.

En la exploración del enfermo respiratorio deben buscarse sistemáticamente adenopatías y visceromegalias en la exploración del paciente respiratorio. Entre las entidades clínicas que pueden causar estas alteraciones se encuentran el carcinoma broncopulmonar, la tuberculosis pulmonar y la sarcoidosis.

La anamnesis del paciente respiratorio debe prestar especial atención al motivo de consulta y a los antecedentes patológicos y familiares. Sin embargo, existen una serie de aspectos específicos en el paciente respiratorio. Entre ellos, los más importantes son los hábitos tóxicos, en particular el hábito tabáquico; los antecedentes laborales, vinculados a importantes enfermedades profesionales; la somnolencia diurna, por cuanto es el síntoma principal del síndrome de apnea obstructivas durante el sueño, de la que recientemente se ha demostrado una prevalencia en la población general mucho más alta que la esperada; viajes recientes, que pueden facilitar el diagnóstico de determinadas

enfermedades infecciosas y medioambientales.

En la Tabla 3 se resumen algunos hallazgos frecuentes en la exploración física respiratoria de pacientes con enfermedades respiratorias diversas de presentación clínica frecuente.

2.2. Técnicas especiales de diagnóstico en neumología

2.2.1. Exploración radiológica del tórax

Entre las técnicas de imagen destacan la radiografía tórácica convencional en diferentes posiciones; la tomografía computarizada, con o sin contraste; la angiografía de la circulación pulmonar o bronquial; la ecografía, sobre todo del espacio pleural; la gammagrafía con radioisótopos; y la resonancia magnética.

Las técnicas de imagen de medicina nuclear, como la tomografía por emisión de positrones (PET), pueden complementar a las técnicas de imagen convencionales. La PET obtiene imágenes de actividad metabólica en lugar de las imágenes anatómicas estructurales obtenidas por la radiología convencional. La PET detecta las áreas de metabolismo de glucosa y se puede emplear para distinguir las lesiones benignas de las malignas en determinados casos.

Tabla 3. Algunos hallazgos frecuentes en la exploración física del paciente con enfermedad respiratoria.

Enfermedad	Inspección	Palpación	Percusión	Auscultación
Agudización grave del asma	Hiperinsuflación Uso de la musculatura accesoria	Expansión y frémito disminuidos	Timpanismo Descenso diafragmático	Espiración alargada Sibilancias inspiratorias y espiratorias MV abolido
Neumotórax (completo)	Normal o distensión del lado afecto	Frémito ausente	Timpanismo	MV ausente
Atelectasia lobular	Normal	Frémito disminuido Desplazamiento de los ruidos cardiacos hacia el lado afecto	Matidez	MV ausente
Neumonía	Normal	Frémito aumentado	Matidez	Estertores crepitantes húmedos Soplo tubárico
Fibrosis pulmonar	Normal disminuida	Expansión inspiratoria	Normal	Estertores crepitantes secos, teleinspiratorios

2.2.2. *Toracocentesis*

Se trata de una técnica de punción de la pared torácica para obtener líquido pleural. Puede tener carácter diagnóstico, por ejemplo en el diagnóstico y estadiaje de un tumor maligno, o terapéutico, para aliviar la insuficiencia respiratoria provocada por un gran derrame pleural y también para introducir fármacos esclerosantes o antineoplásicos en el espacio pleural.

2.2.3. *Toracoscopia*

Se trata de un estudio endoscópico del espacio pleural tras inducir un neumotórax. La visualización directa de la pleura visceral y parietal puede resultar útil si con la toracocentesis y la biopsia pleural no se consigue un diagnóstico específico sobre la causa de una enfermedad pleural importante. También se puede emplear esta técnica para inyectar agentes esclerosantes, talco o quimioterápicos de forma directa o difusa en el espacio pleural.

2.2.4. *Drenaje con el tubo de toracostomía*

La inserción de un tubo en el espacio pleural drenaje se suele realizar en los neumotórax espontáneos o traumáticos, sobre todo cuando originan dificultad respiratoria o alteración grave del intercambio de gases; en los derrames masivos o recidivantes benignos que no responden a la toracocentesis; en el empiema; en el hemotórax, y en los derrames malignos (antes de emplear quimioterápicos y/o sustancias esclerosantes intrapleurales y poco después de emplearlos para drenar la pleura).

2.2.5. *Broncoscopia*

Esta técnica permite visualizar directamente las vías aéreas altas y el árbol traqueobronquial y, simultáneamente, obtener muestras de secreciones y células de las vías respiratorias y realizar biopsias de las vías aéreas, del pulmón y de las estructuras mediastínicas.

2.2.6. *Aspiración traqueal*

Proceso que permite obtener secreciones y células por aspiración de la tráquea y los bronquios principales. Se suele emplear en pacientes que no pueden eliminar las secreciones excesivas de las vías aéreas con la tos.

2.2.7. *Drenaje postural*

Puede facilitarse el drenaje de las secreciones procedentes de un determinado lóbulo o segmento de cada pulmón mediante posturas específicas que facilitan la acción de la gravedad. La postura ayuda al paciente a eliminar las secreciones acumuladas, sobre todo cuando se realizan a la vez que tosen al final de la espiración y con la respiración profunda. El drenaje postural puede incluir la percusión, dando palmadas en el tórax con las manos cerradas y la muñeca flexible, para que se ablanden y se movilicen las secreciones retenidas que, de este modo, pueden ser más fácilmente expectoradas.

2.2.8. *Rehabilitación pulmonar*

Se trata de aplicar, o adiestrar al paciente, en una serie de ejercicios respiratorios para el diafragma y otros músculos respiratorios que, si bien no mejoran la función pulmonar, si favorecen una sensación de bienestar y mejoran la calidad de vida.

3 PRINCIPALES PATOLOGÍAS^(1, 2, 3, 4)

3.1. *Enfermedades Pulmonares Obstructivas*

Son aquellas que, independientemente de su etiología, cursan con obstrucción al flujo aéreo producida fisiológicamente de forma crónica y persistente o episódica y recidivante

Para el diagnóstico se utilizan parámetros clínicos o fisiológicos. La obstrucción al flujo aéreo suele determinarse mediante una espirometría espiratoria forzada, en la que se registra el volumen espirado frente al tiempo durante una espiración máxima. El volumen espiratorio forzado normal en el primer segundo de la espiración (FEV₁) se mide con facilidad y se puede predecir en función del sexo, la edad y la estatura. El cociente entre la FEV₁ y la capacidad vital forzada (FEV₁/FVC) suele superar 0,75.

El Asma definido en el punto siguiente, junto con el enfisema y la bronquitis crónica (que se comentan más adelante en la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica) causan >95% de la morbilidad y mortalidad por obstrucción de la vía aérea.

Otros procesos que producen obstrucción al flujo aéreo son los siguientes:

- *Bronquiolitis*: inflamación de los bronquiolos. (Ej.: virus sincitial).
- *Bronquiolitis obliterativa*: forma de fibrosis pulmonar debida a la induración fibrosa de las paredes de los bronquiolos terminales.
- *Bronquiectasias*: de este modo nos referimos a las dilataciones bronquiales irreversibles, bien focales y limitadas a un solo segmento o lóbulo pulmonar o difusas afectando a múltiples lóbulos de uno o ambos pulmones, usualmente acompañando procesos infecciosos de carácter crónico, aunque también pueden aparecer como un cuadro congénito o hereditario. En esta enfermedad se produce una dilatación quística de los bronquios debido a una falta de desarrollo de la periferia pulmonar. Un primer mecanismo de aparición de las bronquiectasias adquiridas es la destrucción directa de la pared bronquial en procesos infecciosos, inhalación de agentes químicos, reacciones inmunológicas o alteraciones vasculares con déficit nutricional del bronquio.

Los procesos que suelen producir bronquiectasias son la neumonía grave, las infecciones pulmonares necrotizantes, las neumopatías fibrosantes que se producen como consecuencia de inhalación de gases o partículas y la obstrucción bronquial de cualquier etiología. Se consideran factores predisponentes principales las inmunodeficiencias, incluido el Sida, y la fibrosis quística.

Existen una serie de síndromes multiorgánicos complejos en los que las bronquiectasias toman parte destacada. Así, el síndrome de Kartagener, una discinesia ciliar primaria que cursa con un mal aclaramiento mucociliar, con las consiguientes infecciones bronquiales supurativas y bronquiectasias, así como rinitis crónica, otitis, esterilidad masculina, alteraciones corneales, cefaleas sinusales y trastornos olfatorios; el síndrome de Young se caracteriza por azoospermia obstructiva e infecciones pulmonares crónicas; en la micosis broncopulmonar alérgica se produce un patrón de bronquiectasias poco habitual que afecta a los bronquios proximales, debido a la respuesta inmunológica a un hongo productor de proteasas, habitualmente el *Aspergillus fumigatus*; por último, es también conocida la asociación entre las bronquiectasias y enfermedades de naturaleza autoinmune, como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la tiroiditis de Hashimoto o la colitis ulcerosa.

- *Atelectasias*: la atelectasia es un proceso agudo o crónico caracterizado por colapso y falta de aire en una zona o todo el pulmón.

En la atelectasia crónica, la zona afectada suele estar constituida por una mezcla compleja de falta de aire, infección, bronquiectasias, destrucción y fibrosis.

La causa principal de las atelectasias en el adulto es la obstrucción de la luz bronquial, por tapones de exudado bronquial viscoso, tumores endobronquiales, granulomas o cuerpos extraños. Otras posibles causas son las estenosis, la deformación de los bronquios, la compresión externa por un tumor, por ganglios hipertrofiados o un aneurisma, la compresión pulmonar externa en el derrame pleural o el neumotórax y la deficiencia de surfactante en diversos procesos, como el síndrome del distrés respiratorio del adulto o del niño, las altas concentraciones de O₂, la anestesia general y la ventilación mecánica.

3.1.1. Asma

Desorden caracterizado por obstrucción variable al flujo aéreo que cursa con síntomas de tos, sibilancias y disnea, reversible espontáneamente o al tratamiento, con respuesta incrementada a diversos estímulos y evidencia de inflamación en la cual eosinófilos, mastocitos y linfocitos junto con multitud de citocinas juegan un importante papel[®].

3.1.1.1. Etiología[®]

En la etiología del asma se han implicado factores genéticos y ambientales. Ciertos determinantes genéticos se han identificado en zonas de los cromosomas 5 (genes que influyen en la hiperreactividad bronquial), 11 (genes que influyen en la inflamación mediada por IgE) y otros. Tanto la atopia como la hiperreactividad bronquial presentan influencia familiar. La hiperreactividad bronquial se entiende como una respuesta exagerada de la vía aérea ante estímulos provocadores diversos (específicos o inespecíficos), que se manifiestan como obstrucción al flujo aéreo. Alrededor del 20% de la población tiene hiperreactividad bronquial y de estos sujetos, un porcentaje elevado está asintomático. Lo que está claro, es que la hiperrespuesta incrementa de dos a tres veces la posibilidad de padecer asma. También la alergia, entendiéndose por tal a la hipersensibilidad inmediata (tipo 1) a determinados antígenos aumenta en tres a cinco veces el riesgo de padecer asma.

Otros factores de riesgo son: la edad, incrementándose en niños pequeños y ancianos; el sexo, observándose que en la niñez predomina en los varones y en la edad adulta en las mujeres; niños nacidos prematuramente y con bajo peso tienen un riesgo incrementado en 4 veces de desarrollo de asma; hijos nacidos de madres muy jóvenes (menor de 20 años) o madres fumadoras, y, por último, las infecciones virales, sobre todo por virus sincitial respiratorio y rinovirus, son precipitantes de exacerbaciones asmáticas en un alto porcentaje de pacientes, aunque si estas infecciones ocurren en la infancia quizás tienen un papel protector para el desarrollo de la sensibilización alérgica.

La inhalación de un antígeno al que el asmático está sensibilizado origina una respuesta inmediata, con caída de la función pulmonar, que se resuelve en aproximadamente una hora, y en la que se ha implicado al mastocito, al observarse un incremento de histamina y triptasa en el lavado broncoalveolar (LBA). Posteriormente, puede ocurrir una respuesta tardía, que comienza 4 o 6 horas tras la inhalación, y que puede persistir de 24 a 48 horas, en la que se han implicado a los eosinófilos, linfocitos T y neutrófilos.

3.1.1.2. Fisiopatología

La obstrucción de la vía aérea en el asma se debe a la combinación de varios factores, que incluyen el espasmo del músculo liso de la vía, el edema de la mucosa, el aumento de la secreción de moco, la infiltración celular de las paredes de la vía aérea (sobre todo por eosinófilos y linfocitos) y la lesión y descamación del epitelio respiratorio.

El broncospasmo asociado a la contracción del músculo liso se consideraba el factor más importante en la obstrucción de las vías aéreas. Sin embargo, en el momento actual se sabe que la inflamación resulta fundamental, sobre todo en el asma crónico. Incluso en las formas leves de asma se produce una respuesta inflamatoria, en la que participan principalmente eosinófilos y linfocitos activados, aunque también se observan neutrófilos y mastocitos; también se presenta una descamación de células epiteliales. Los mastocitos parecen importantes en la respuesta aguda a los alérgenos inhalados y quizá al ejercicio, pero resultan menos importantes que otras células en la génesis de la inflamación crónica. El número de eosinófilos en sangre periférica y en las secreciones de la vía aérea se correlaciona de for-

ma estrecha con el grado de hiperreactividad bronquial.

Como conclusión, podemos decir que la respuesta inflamatoria en el asmático es muy compleja, caracterizándose por una complicada interrelación entre leucocitos, células endoteliales y epiteliales, mediadores y células de adhesión, que da lugar al hallazgo histopatológico clásico del asma: denudación del epitelio, fibrosis subepitelial, degranulación del mastocito e infiltración mucosa por eosinófilos y linfocitos

3.1.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico del asma se fundamenta en la historia clínica, en los datos de la exploración funcional respiratoria y en la información que proporcionan las pruebas cutáneas alérgicas.

Historia clínica

La historia clínica es fundamental para el diagnóstico del asma. Los datos que han merecido una atención prioritaria se refieren a la presencia de tos irritativa, expectoración mucosa difícil de obtener, disnea de esfuerzo y sibilancias ocasionales. La disnea es de predominio nocturno y despierta al paciente en muchas ocasiones.

El principal criterio al valorar los datos clínicos es precisamente este carácter episódico, con alternancia entre periodos asintomáticos y épocas de afectación clara. En todos los casos debe recogerse información sobre los antecedentes familiares y personales de atopia, edad de inicio de los síntomas, frecuencia e intensidad de las crisis, estímulos capaces de provocar los síntomas y formas de aliviarlos, así como los tratamientos previamente instaurados. La cronología de los síntomas es muy importante para establecer el carácter perenne o estacional del proceso, así como el momento del día o de la noche en que predominan. El impacto que los síntomas producen sobre la calidad de vida del paciente merece también un interés primordial.

Pruebas funcionales respiratorias

Los estudios de función pulmonar son una pieza fundamental tanto para establecer el diagnóstico como para valorar el pronóstico o juzgar la terapéutica y el seguimiento en el asma. El elemento clave es demostrar la presencia de obstrucción al flujo aéreo. Si utilizamos la espirometría forzada convencional, la obstrucción se define a partir de la reducción de la relación FEV₁/FVC.

La obstrucción en el asma es, por lo general, variable y reversible. Este exceso de variación en las lecturas puede cuantificarse fácilmente utilizando un medidor portátil de flujo espiratorio máximo (peak-flow meter) y anotando las lecturas matutinas y vespertinas. Una variación diurna 20% es muy característica del asma y, al mismo tiempo, refleja una mayor inestabilidad en la vía aérea, probablemente un empeoramiento en los síntomas y la necesidad de mayor cantidad de medicación broncodilatadora.

Las pruebas de función pulmonar se consideran más fiables cuando se realizan antes y después de administrar un broncodilatador en aerosol para determinar el grado de reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea. Estas pruebas también resultan útiles para el diagnóstico diferencial.

Las capacidades y los volúmenes pulmonares estáticos demuestran diversas alteraciones, aunque éstas pueden no detectarse cuando una enfermedad leve se encuentra en remisión. Se suele producir un incremento en la capacidad pulmonar total, la capacidad residual funcional y el volumen residual, mientras que la capacidad vital suele ser normal o baja.

El grado de relación existente entre las variables clínicas, el grado de obstrucción bronquial, la magnitud de reversibilidad frente a un broncodilatador o el grado de respuesta bronquial inespecífica no siempre son todo lo deseable que cabría esperar, ya que muy probablemente informan de diferentes facetas en la patogenia en el asma.

La inflamación bronquial (o pulmonar) es la alteración más relevante de la enfermedad. Este carácter inflamatorio del asma se ha enfatizado en las diferentes guías y consensos, pero estos documentos consideran a los estudios de función pulmonar (espirometría y determinaciones del flujo espiratorio máximo) como el "patrón oro" para el diagnóstico y control evolutivo de la enfermedad. Esta actitud es equivalente a aceptar que los parámetros funcionales son suficientemente sensibles y específicos para identificar la presencia e intensidad de la inflamación bronquial. Sin embargo, como ocurre con otras muchas afirmaciones de estos documentos, las evidencias científicas apuntan en otra dirección.

Se ha detectado inflamación bronquial en los pacientes con asma leve e incluso en una importante proporción de pacientes con rinitis alérgica sin asma, a pesar de que, en estos individuos, tanto las determinaciones espirométricas como la variabilidad circadiana del flujo espiratorio máximo (FEM o PEF)

eran normales. Además, son muchos los estudios que han encontrado una débil correlación entre los marcadores de inflamación bronquial y las determinaciones espirométricas o la variabilidad circadiana del PEF, lo que sugiere que los parámetros funcionales y los marcadores de inflamación bronquial aportan información acerca de aspectos de la enfermedad sólo parcialmente relacionados y que, en consecuencia, unos no pueden sustituir a los otros. Todos estos datos parecen indicar que los parámetros funcionales que se recomiendan para el diagnóstico y control del asma, no son suficientemente sensibles para identificar inflamación bronquial, pero de momento son los que tenemos.

Pruebas alérgicas

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata con los alérgenos habituales en cada medio son el procedimiento de elección para la valoración alérgica en el asma, aunque su resultado debe interpretarse con los datos obtenidos en la historia clínica. La determinación sistemática de la IgE total en el plasma no está justificada. Recientemente se ha introducido la determinación de la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), sea en sangre periférica, orina, esputo o en el líquido del lavado broncoalveolar como marcador de la intensidad de la inflamación en el asma. Aunque los datos recogidos en la literatura son prometedores, se necesitan más estudios para establecer sus verdaderas indicaciones.

Otros estudios

La evaluación del paciente asmático puede completarse con el hemograma y fórmula leucocitaria (eosinófilos), aunque estos valores son inespecíficos y se ven alterados por múltiples patologías. La presencia de eosinófilos puede también constatarse en el esputo. La radiografía de tórax permite evaluar la presencia de complicaciones y descartar otras patologías. La radiografía de senos etmoidales es muy útil ante la presencia de pólipos nasales o para descartar sinusopatía. El tránsito esófago-gastroduodenal permite descartar la presencia de hernia de hiato con reflujo.

3.1.1.4. Clasificación

El asma se puede clasificar en cuatro grupos en función de su gravedad (Tabla 4). Los tres elementos que deben analizarse para clasificar a los pacientes son: la magnitud de sus síntomas, el grado de afectación de su

Tabla 4. Clasificación del asma en función de su gravedad.

Categoría	Síntomas	Síntomas nocturnos	Función Pulmonar
Estadio 1 Intermitente leve	<1 vez/semana Ausencia de síntomas y PEF normal entre exacerbaciones.	□ 2 veces/mes	PEF □ 80% del teórico. Variabilidad del PEF: <20%
Estadio 2 Persistente leve	□ 1 vez/semana pero < 1 vez/día	>2 veces/mes	PEF □ 80% del teórico. Variabilidad del PEF: 20-30%
Estadio 3 Persistente moderada	Diarios Exacerbaciones que limitan la actividad	>1 vez/semana	PEF >60 y <80% del teórico. Variabilidad del PEF: >30%
Estadio 4 Persistente grave	Continuos Actividad física limitada	Frecuentes	PEF □ 60% del teórico. Variabilidad del PEF: >30%

PEF: Flujo pico espiratorio = (FEM: Flujo espiratorio máximo)

función pulmonar y las necesidades de medicación broncodilatadora que deben utilizar para aliviar los síntomas. Como el curso del asma es variable, un paciente puede evolucionar de un grupo a otro. Cualquier paciente, sea cual sea el grupo al que pertenece, puede tener exacerbaciones leves, moderadas o graves. Los criterios de gravedad de una crisis asmática se resumen en la Tabla 5.

3.1.2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Alteración caracterizada por la disminución de los flujos aéreos espiratorios que no se modifica significativamente durante varios meses de observación. Esta entidad, comprende fases evolutivas, de las siguientes enfermedades, causantes de obstrucción crónica al flu-

Tabla 5. Criterios de gravedad en la exacerbación asmática.

Clínica	Leve	Moderada	Grave
Disnea	Caminar	Hablar	Reposo
Músculos accesorios	No	Sí	Sí
Pulso paradójico	< 10 mmHg	10-25 mmHg	> 25 mmHg
Sibilancias	Moderadas	Intensas	Intensas
Diaforesis	No	No	Sí
Frecuencia cardíaca	< 100	100-120	>120
Frecuencia respiratoria	Aumentada	Aumentada	>30 (resp./min)
PaO ₂	Normal	> 60 mmHg	< 60 mmHg
PaCO ₂	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg
FEV ₁ (% ref)	> 80%	60-80%	< 60%
PEF	300 l/min	150-300 l/min	< 150 l/min

jo aéreo: enfisema pulmonar, bronquitis crónica y asma bronquial crónica persistente. La obstrucción bronquial puede asociarse a un cierto grado de hiperreactividad bronquial, demostrado por una prueba broncodilatadora y/o por test de provocación.

Enfisema pulmonar: definido como una alteración anatómica, caracterizada por el agrandamiento anormal y permanente de los espacios aéreos respiratorios distales al bronquiolo terminal, asociado a destrucción de las paredes alveolares sin fibrosis obvia.

Bronquitis crónica: se caracteriza por la presencia de tos y expectoración que se extiende a la mayor parte de los días durante al menos tres meses al año por dos años consecutivos, tras excluir otras causas, como las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, el carcinoma pulmonar y la insuficiencia cardíaca crónica.

Asma crónica persistente: la existencia de variabilidad apreciable en la obstrucción al flujo aéreo en cortos periodos separa al asma de la EPOC razón por la cual no se la incluye como tal dentro de este trastorno. Sin embargo, existe un cierto grupo de pacientes con historia de episodios de asma bronquial de mucho tiempo, no fumadores y cuya evolución a lo largo de un año conduce a una severa obstrucción fija al flujo aéreo, con exacerbaciones ocasionales. Sólo esta particular forma evolutiva del asma, denominada asma crónica persistente, resulta en un cuadro clínico difícilmente distin-

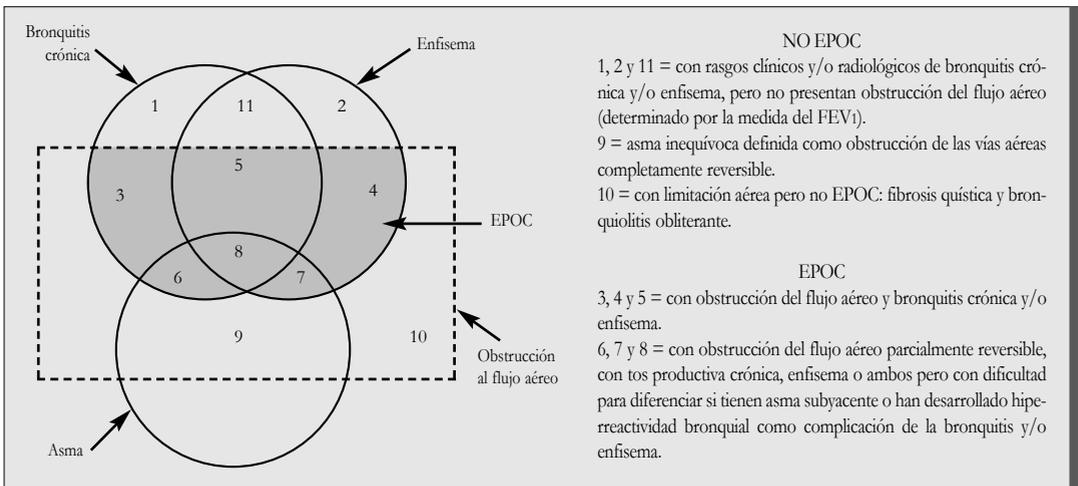
guible del EPOC y es incluida dentro de dicha entidad a los efectos de este programa.

En síntesis, el cuadro de obstrucción permanente al flujo aéreo, desde su comienzo asintomático hasta el cuadro de disnea invalidante que caracteriza al periodo más avanzado del EPOC, puede originarse en una o más de las afecciones definidas previamente las cuales coexisten con cierta frecuencia, tal como puede apreciarse en el Diagrama de Venn de la Figura 1.

3.1.2.1. Anatomía patológica y patogenia

En la EPOC se produce un proceso inflamatorio crónico que afecta a las vía aéreas y el parénquima pulmonar. En los bronquios se observan hiperplasia de glándulas mucosas y aumento de células caliciformes, con zonas de metaplasia escamosa y anomalías ciliares. En las vías aéreas periféricas, el lugar donde se produce la obstrucción al flujo aéreo, existe estrechamiento de la luz por fibrosis, hipertrofia del músculo liso, impacción mucosa y metaplasia de células caliciformes. El infiltrado inflamatorio en la EPOC está constituido principalmente por linfocitos T citotóxicos (CD8+), y afecta a las vías aéreas principales y las de pequeño calibre, los septos alveolares y las arterias musculares. La inflamación de la vía aérea en el asma bronquial es distinta de la de la EPOC, dado que está constituida por infiltrado eosinofílico y aumento de linfocitos T CD4+ Asimismo, en el asma no existe afección del parénqui-

Figura 1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Diagrama de Venn (no proporcional) ideado por Sinder



ma pulmonar. Los mediadores inflamatorios también difieren entre el asma y la EPOC. En el asma, además de otros factores quimiotácticos de eosinófilos, son citocinas importantes la interleucina-4 (IL-4), mediadora de la respuesta alérgica, y la interleucina-5 (IL-5), mediadora en la inflamación eosinofílica. Por el contrario, en la EPOC tienen importancia la presencia del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-8 (IL-8) y el leucotrieno B₄, citocinas que participan la inflamación neutrofílica.

En la EPOC se producen asimismo cambios estructurales en los vasos pulmonares, que consisten en el engrosamiento de la capa íntima de las arterias musculares. Estas lesiones pueden observarse en las fases iniciales de la enfermedad y se asocian a disfunción endotelial. El humo del tabaco es la principal causa patogénica

3.1.2.2. Factores de riesgo

Se resumen en la Tabla 6. El tabaco y la edad justifican >85% del riesgo de desarrollar una EPOC. Los fumadores muestran una mayor mortalidad por EPOC que los no fumadores, así como una mayor incidencia y prevalencia de tos productiva y otros síntomas respiratorios; la obstrucción de la vía aérea demostrada mediante espirometría depende de la dosis de tabaco. Por razones que se desconocen sólo un 15% de los fuma-

dores desarrollan una EPOC clínicamente significativa.

Los estudios longitudinales muestran que la función ventilatoria normal de los no fumadores determinada con la FEV₁ se reduce en 25 a 30 ml/año siguiendo un patrón curvilíneo (que empieza hacia los 30 años), comparado con un descenso más abrupto en los fumadores de hasta 60 ml/año. Esto supone que el individuo no fumador normalmente muestra un FEV₁ superior a 2 litros los 75 años. Sin embargo, los fumadores de edad media que ya tienen una FEV₁ baja, a mediados de la séptima década de la vida su FEV₁ es de 0,8 litros, nivel en el que se empieza a producir la disnea con actividades de la vida diaria, un nivel que la mayor parte de las personas no alcanzan hasta los 90 años.

El tabaquismo pasivo (exposición en ambientes cerrados al humo del cigarro) puede producir irritación ocular y sibilancias en asmáticos. La prevalencia de los síntomas respiratorios y de la enfermedad aumentan y la función pulmonar está ligeramente disminuida en los hijos de fumadores en comparación con los de no fumadores. Sin embargo, se desconoce si dichas observaciones influyen en el desarrollo de EPOC, aunque en cualquier caso se debe proteger a los niños de la exposición ambiental al humo.

Los grandes niveles de contaminación ambiental resultan perjudiciales para los pacientes con broncopatía o cardiopatía crónica. No se comprende bien la importancia de la contaminación ambiental en la génesis de la EPOC, pero es pequeña comparada con el tabaco. La utilización de combustibles sólidos para cocinar y el calentamiento sin una ventilación adecuada pueden determinar niveles más importantes de contaminación ambiental y generar una EPOC.

Trabajar en un ambiente contaminado por humos de sustancias químicas transportados por el aire o polvos inactivos biológicamente aumenta la prevalencia de obstrucción crónica de la vía aérea, acelera la disminución del FEV₁ y aumenta la mortalidad por EPOC. La interacción entre el tabaquismo y la exposición a polvo peligroso, como sílice o polvo de algodón, aumenta todavía más la incidencia de EPOC. Sin embargo, en todos los estudios resulta más importante el tabaco que el riesgo ocupacional.

Las vías aéreas hiperreactivas, el estado atópico (alérgico) o la hiperreactividad inespecífica de la vía aérea (que se suele determinar mediante la respuesta a la inhalación de metacolina) pueden predisponer a los fumadores al desarrollo de una obstrucción de la vía aérea.

Tabla 6. Factores de riesgo en el desarrollo de la EPOC.

Principales	<ul style="list-style-type: none"> – Hábito tabáquico – Déficit de α_1-antitripsina (Pi ZZ) – Polución laboral
Secundarios: (cofactores)	<ul style="list-style-type: none"> – Atopia – Hiperreactividad bronquial – Alcohol – Heterocigoto MZ – Polución ambiental y doméstica – Exposición pasiva al tabaco – Factores familiares poco conocidos – Edad, sexo y raza – Nutrición

Sin embargo, los estudios no han demostrado la relación entre las manifestaciones de la EPOC en fumadores sin asma y con niveles estándar de IgE, eosinofilia o reactividad en las pruebas cutáneas a los alérgenos. En los fumadores con EPOC, la hiperreactividad de la vía aérea se correlaciona de forma inversa con FEV₁ y predice una mayor velocidad de disminución de la FEV₁. Sin embargo, no está claro si la hiperreactividad de la vía aérea produce obstrucción al flujo de aire o se debe a la inflamación de las vías relacionada con el tabaco. Esta hiperreactividad inespecífica de las vías aéreas se produce con más frecuencia en mujeres que en varones.

La deficiencia de α_1 -antitripsina en estado homocigoto se suele asociar con enfisema y en menos casos con hepatopatía. La α_1 -antitripsina es una glucoproteína presente en los líquidos intracelulares y extracelulares de todo el organismo, incluidos los pulmones. Inhibe varias proteasas séricas, sobre todo la elastasa de los neutrófilos. Se codifica por un gen del cromosoma 14. El fenotipo del inhibidor de la proteasa (PI*) viene determinado por la expresión codominante de los alelos de ambos padres.

El gen de la α_1 -antitripsina es muy pleomorfo. Los 75 alelos identificados se clasifican en normales, deficientes, nulos (niveles séricos no detectables) y disfuncionales (niveles séricos normales de una α_1 -antitripsina mal funcionante). Se observan alelos normales en un 90% de los pacientes de origen europeo con niveles de α_1 -antitripsina sérica normales, cuyo fenotipo es PI*MM. Los valores normales de esta proteína en suero son de 150 a 350 mg/dl (estándar comercial) o 20 a 48 mmol (estándar verdadero del laboratorio).

Más de 95% de las personas con deficiencia grave de α_1 -antitripsina son homocigotos para el alelo Z (PI*ZZ). La mayoría de ellos son de raza blanca y origen noreuropeo. El alelo Z es poco frecuente en pacientes asiáticos y negros.

3.1.2.3. Diagnóstico

La historia y la exploración física sugieren una posible EPOC. La radiología de tórax y las pruebas de función pulmonar permiten establecer el diagnóstico.

En los pacientes con EPOC de inicio prematuro y los no fumadores con EPOC se debe valorar la deficiencia de α_1 -antitripsina, que se diagnostica midiendo los niveles séricos de α_1 -antitripsina, y realizando posteriormente el fenotipo para confirmar (PI*). El predomi-

nio del enfisema basal en la radiografía de tórax debe sugerir un defecto genético, igual que el asma no remittente en una persona <50 años o la cirrosis en una persona sin factores de riesgo aparentes.

El tamaño y la función del ventrículo izquierdo suelen ser normales en los pacientes con EPOC sin alteraciones cardíacas acompañantes. La fracción de eyección del ventrículo derecho suele ser anómala, sobre todo durante el ejercicio.

Exploración funcional respiratoria⁽¹⁾

La exploración de la función pulmonar en la EPOC permite: a) establecer el diagnóstico de la enfermedad; b) cuantificar su gravedad; c) monitorizar la evolución de la función pulmonar y su respuesta terapéutica, y d) valorar la gravedad de los episodios de agudización y su respuesta terapéutica.

Existen numerosas pruebas de función pulmonar que pueden utilizarse en pacientes con EPOC. Sin embargo, desde un punto de vista clínico no todas ellas proporcionan información relevante. En la Tabla 7 se recogen las más usuales, agrupadas en función de la relevancia de la información que proporcionan.

Tabla 7. Exploración funcional respiratoria.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Relevancia clínica alta - Espirometría forzada - Prueba broncodilatadora - Gasometría arterial |
| <ul style="list-style-type: none"> - Relevancia clínica media - Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) - Volúmenes pulmonares estáticos - Pruebas de esfuerzo - Oximetría nocturna/polisomnografía - Función muscular respiratoria |
| <ul style="list-style-type: none"> - Relevancia clínica baja - Medición del flujo pico - Pruebas de broncoprovocación - Exámenes de pequeñas vías aéreas - Estudio de distensibilidad - Estudio hemodinámico - Respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia |

3.1.2.4. Clasificación de la EPOC

La reducción del flujo aéreo es la alteración funcional dominante en la EPOC, por lo que las mediciones espirométricas constituyen la herramienta principal para establecer el diagnóstico de la enfermedad, evaluar la gravedad y seguir el curso evolutivo. El valor FEV₁, expresado como porcentaje del valor de referencia, es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo. La medición del FEV₁ ofrece las siguientes ventajas: fácil realización, alta reproducibilidad y buena correlación con el pronóstico de la enfermedad.

Según la gravedad la enfermedad puede ser clasificada en 4 estadios: el grado de severidad de la EPOC está basado en el grado de obstrucción al flujo aéreo, como se muestra en las siguientes líneas.

- Estadio 0: cuando el paciente presenta factores de riesgo con tos crónica y producción de esputo. La función pulmonar determinada mediante espirometría es normal.
- Estadio 1: EPOC leve caracterizada por obstrucción leve al flujo aéreo: FEV₁/FVC < 80% y FEV₁ > 80% del teórico, y habitualmente aunque no necesario tos y expectoración.
- Estadio 2: EPOC moderada caracterizada por obstrucción moderada FEV₁/FVC entre el 30% y el 80% del teórico y habitualmente progresión de los síntomas con disnea de esfuerzo.
- Estadio 3: EPOC grave caracterizada por un FEV₁ < 30% del teórico o la presencia de insuficiencia respiratoria o síntomas de cor pulmonale.

La definición anatomopatológica del cor pulmonale es “hipertrofia del ventrículo derecho que resulta de una enfermedad que afecta la función y la estructura de los pulmones, a excepción de cuando estas alteraciones pulmonares son el resultado de una enfermedad que afecta primariamente el lado izquierdo del corazón como sucede en las cardiopatías congénitas”. Aunque la pérdida del lecho capilar por el enfisema puede contribuir a la hipertensión pulmonar en los pacientes con EPOC, la causa principal es la vasoconstricción hipóxica.

La definición de EPOC y su graduación sobre la base exclusivamente de criterios espirométricos tienen importantes limitaciones, dado que la reducción del flujo aéreo es crónica y poco reversible con el tratamiento.

Por este motivo, se considera de interés que en la caracterización de la enfermedad también se tomen en consideración las alteraciones del intercambio gaseoso, la percepción de los síntomas, la capacidad de ejercicio y la presencia de alteraciones nutricionales. Es posible que en el futuro se utilice una clasificación multidominio de la EPOC que tenga en cuenta estas distintas facetas.

La tos y la expectoración, preferentemente matutinas, la disnea progresiva son los síntomas más frecuentes en la EPOC. También son comunes las infecciones respiratorias recurrentes con aumento de síntomas, habitualmente durante el invierno. Esta sintomatología, sin embargo, es inespecífica y puede ocurrir en otras enfermedades respiratorias.

Las características del esputo pueden ser de utilidad clínica: cuando aumenta el volumen o la purulencia puede significar exacerbación; un volumen de esputo superior a 30 ml en 24 h sugiere la presencia de bronquiectasias; la expectoración hemoptoica obliga a descartar otros diagnósticos, principalmente carcinoma broncopulmonar.

En los estadios precoces de la EPOC, la gasometría demuestra una hipoxemia leve o moderada sin hipercapnia. Cuando progresa la enfermedad, la hipoxemia se agrava y aparece hipercapnia. La frecuencia de la hipercapnia aumenta cuando el FEV₁ desciende por debajo de 1 litro. Las alteraciones gasométricas empeoran en las exacerbaciones agudas y también durante el ejercicio y el sueño. Aumenta la capacidad residual funcional y el volumen residual y disminuye la capacidad vital.

La disnea (conciencia de respiración difícil o desproporcionada a la actividad desarrollada) constituye el síntoma principal de la EPOC, aunque puede ser percibida de forma desigual por pacientes diferentes con el mismo grado de limitación del flujo aéreo, especialmente en los de mayor edad⁽¹²⁾.

3.1.2.5. Diferencias entre asma y EPOC

El asma y la EPOC son patologías complejas con definiciones imprecisas, lo que hace difícil una comparación morfológica. Sin embargo, existe evidencia de que en ambas patologías la inflamación está presente, aunque hay marcadas diferencias en términos de fenotipo predominante y localización anatómico/mucosa, y de las consecuencias funcionales de tal inflamación. En la Tabla 8 se extrae la comparación entre ambas patologías.

3.1.3. Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es una de las enfermedades infantiles hereditarias más común en la raza blanca. Se considera a esta enfermedad la principal causa de enfermedad pulmonar crónica grave y, a su vez, la responsable de la mayor parte de insuficiencias pancreáticas exocrinas en las primeras décadas de la vida. Sin embargo, los pacientes con FQ presentan en la actualidad una mayor supervivencia debido a un diagnóstico precoz, al uso eficiente de la fisioterapia respiratoria y a la aparición de nuevos tratamientos.

Es una enfermedad recesiva en la que los heterocigotos son portadores asintomáticos. El gen responsable de la FQ reside en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica una proteína de 1.480 aminoácidos llamada «regulador transmembranario de la fibrosis quística» (RTFQ). La mutación más frecuente se conoce como delta F508. Consiste en la delección de tres pares de ba-

ses que codifican el aminoácido que ocupa la posición 508, la fenilalanina. De esta forma se altera la estructura de la proteína RTFQ, dando lugar a un canal del cloro inadecuado.

Esta anomalía genética se traduce en una alteración en el intercambio electrolítico de las glándulas secretoras exocrinas. En condiciones normales, la apertura de los canales del cloro permite el paso de éste desde el citoplasma hacia la luz. La apertura y cierre de estos canales está regulada por el AMP cíclico que, al parecer, no funciona correctamente en los pacientes con FQ. Simultáneamente, la reabsorción de sodio desde la luz hacia el citoplasma de la célula está muy aumentada en estos pacientes y, como el agua sigue al sodio, da lugar a secreciones insuficientemente hidratadas, de elevada viscosidad y que terminan por obstruir los conductos del pulmón y el páncreas. De esta forma se favorece la colonización bacteriana pulmonar tan típica de esta enfermedad así como la insuficiencia pancreática exocrina.

Tabla 8. Comparación entre asma y EPOC.

	ASMA	EPOC
Predisposición familiar	Fuerte	Débil
Tabaco como factor de riesgo	Débil	Fuerte
Prevalencia según la edad	Cualquier edad	Ancianos
Congestión/edema	Presente	Variable/fibrótico
Eosinófilos	Aumentados	Normales
Neutrófilos	Normales	Aumentados
Cociente de linfocitos CD4/CD8	4:1	1:4
Expresión genética de IL*-4 e IL*-5	Aumentada	No aumentada
Obstrucción del flujo aéreo	Variable (±componente irreversible)	Deterioro progresivo de la función pulmonar
Espujo	Eosinofilia Células metacromáticas	Macrófagos Neutrófilos (agudización infecciosa)
Músculo liso bronquial	Masa aumentada (vías aéreas grandes)	Masa aumentada (vías aéreas pequeñas)
Membrana basal reticular	Engrosada homogéneamente e hialina	Variable o normal
Glándulas bronquiales	Masa aumentada (sin cambios en la histoquímica de la mucina)	Masa aumentada (aumento glucoproteína ácida)
Superficie del epitelio	Fragilidad/pérdida	Fragilidad indeterminada

* Interleucina

La FQ puede presentar alteraciones en diferentes órganos. Aunque no todas las alteraciones tienen por qué aparecer en el mismo paciente, la patología broncopulmonar suele dominar el cuadro clínico, siendo las infecciones respiratorias la causa fundamental de las exacerbaciones sintomáticas en estos pacientes algunas veces con acompañamiento de hiperreactividad bronquial. Las complicaciones pulmonares más frecuentes son la obstrucción crónica al flujo aéreo, la hemoptisis y el neumotórax.

Las infecciones mantenidas favorecen la aparición de bronquiectasias, tan típicas de esta enfermedad. Una vez que aparecen, el deterioro se acelera, aumentando la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones. Esto conduce a la insuficiencia respiratoria, el cor pulmonale y la muerte.

3.2. Trastornos de la circulación pulmonar⁽¹³⁾

3.2.1. Hipertensión pulmonar⁽¹⁴⁾

La hipertensión pulmonar se define como la existencia de una presión media en la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg en reposo o de más de 30 mmHg durante el ejercicio⁽¹⁵⁾.

Se han propuesto múltiples formas de clasificación de la hipertensión pulmonar.

En la reunión mundial sobre hipertensión pulmonar realizada en Evian en septiembre de 1998 avalada por la OMS, se propuso una clasificación descriptiva⁽¹⁶⁾ (Tabla 9).

3.2.1.1. Hipertensión pulmonar primaria⁽¹⁷⁾

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad de carácter progresivo, más frecuente en mujeres jóvenes y de mediana edad.

Tradicionalmente se han descrito una serie de factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar. (Tabla 10). El mecanismo exacto por el que estos factores la producen no se ha dilucidado completamente.

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad poco frecuente, un caso por millón de habitantes/año, y de causa desconocida que cursa con afección de los vasos pulmonares de pequeño calibre. Los hallazgos clínicos e histopatológicos de la forma familiar de la hipertensión pulmonar primaria familiar son idénticos a los de la forma esporádica.

Tabla 9. Grupos de clasificación diagnóstica de la hipertensión.

- Hipertensión pulmonar arterial
- Hipertensión pulmonar primaria esporádica, familiar)
- Hipertensión pulmonar secundaria (p.ej., infección VIH, fármacos)
- Hipertensión pulmonar venosa (p. ej., cardiopatía, compresión mediastínica)
- Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias (p. ej., EPOC)
- Hipertensión pulmonar debida a procesos tromboembólicos (p. ej., embolismo pulmonar)
- Hipertensión pulmonar por enfermedades vasculares pulmonares (p.ej., sarcoidosis)
- Hemangiomas capilar pulmonar

Su patogenia es compleja, y en ella concurren factores genéticos y exógenos (fármacos, virus, tóxicos, etc.). En los últimos años se han producido avances importantes en el conocimiento de los procesos moleculares que subyacen en los cambios complejos del vaso pulmonar.

En la mayoría de los casos el síntoma inicial es la disnea de esfuerzo. La angina de esfuerzo indica una limitación intensa del gasto cardiaco. Aproximadamente el 10% de los pacientes, normalmente mujeres, refieren fenómeno de Raynaud, que se asocia a un peor pronóstico. La exploración física y los signos de hipertensión pulmonar dependen de la gravedad del proceso.

El objetivo de las pruebas diagnósticas en los pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar primaria es excluir causas secundarias y valorar su gravedad. El test vasodilatador agudo, efectuado con adenosina, prostaciclina u óxido nítrico inhalado, es imprescindible para la elección del tratamiento más adecuado. Una reducción significativa en la presión arterial pulmonar y un incremento en el gasto cardiaco predicen una respuesta favorable al tratamiento vasodilatador⁽¹⁸⁾.

3.2.1.2. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica ocurre en un pequeño porcentaje de los pacientes

Tabla 10. Enfermedades asociadas a la hipertensión pulmonar: evaluación del riesgo.

Enfermedad o circunstancia asociada	Nivel de riesgo	Ejemplo
Ingesta de fármacos y toxinas	Establecido	Fenfluramina
	Muy probable	Anfetaminas
	Posible	Cocaína
	Improbable	Tabaco
Condiciones clínicas y demográficas	Establecido	Sexo
	Posible	Embarazo
	Improbable	Obesidad
Enfermedades	Establecido	Infección VIH
	Muy probable	Hipertensión portal
	Probable	Enfermedad tiroidea

que presentan episodios de embolización pulmonar recurrentes.

La historia clínica del paciente es, por lo general, de escasa ayuda, los hallazgos de la exploración física son similares a los de otras formas de hipertensión pulmonar. La gammagrafía pulmonar es la prueba que marca el punto a partir del cual el diagnóstico se orienta hacia el origen tromboembólico de la enfermedad, si bien en la mayoría de los casos la gammagrafía pulmonar infraestima el grado de obstrucción real del árbol vascular. La arteriografía pulmonar confirma definitivamente el diagnóstico: además de delimitar la extensión de la enfermedad y evaluar la accesibilidad quirúrgica de los trombos.

3.2.2. Embolia pulmonar

Se define con este término la impactación súbita de un coágulo de sangre en una arteria pulmonar con la consiguiente falta de aporte sanguíneo al parénquima pulmonar.

3.2.2.1. Etiología y patogenia

En su forma de presentación más frecuente, la embolia pulmonar es consecuencia de un trombo procedente de una vena de la pelvis o de las extremidades inferiores. Frecuentemente los tromboembolos se originan en la vena iliofemoral, más raramente en el muslo, en los brazos o en la aurícula o el ventrículo derechos. Una vez en la circulación

venosa, los tromboembolos se enclavan en las arterias pulmonares de ambos pulmones en un 65% de los casos, del pulmón derecho en un 25% y del izquierdo en el 10%.

Otras causas frecuentes en este proceso son los émbolos de grasa tras las fracturas, y los de líquido amniótico. Estos émbolos obliteran la microcirculación pulmonar dando lugar a un síndrome de distrés respiratorio.

La embolia pulmonar aguda no es un proceso estático y completamente irreversible. Los trombos empiezan a lisarse en cuanto llegan al pulmón, lisis que, si no existe otro tipo de patología cardiovascular, se suele completar en algunas semanas e incluso en pocos días. Las alteraciones fisiológicas disminuyen al mismo ritmo en que mejora la circulación pulmonar. Sin embargo, no puede obviarse que una embolia pulmonar masiva puede causar la muerte en horas e incluso en minutos, sin necesidad de que se desarrolle un infarto.

La recidiva, en un periodo de meses o años, de los episodios embólicos pueden determinar una obstrucción progresiva de la arteria pulmonar con hipertensión pulmonar crónica, disnea progresiva y cor pulmonale.

3.2.2.2. Síntomas y signos

Las manifestaciones clínicas de la embolia pulmonar son inespecíficas; su frecuencia e intensidad varían en función del grado de oclusión vascular, del

estado de las funciones cardíaca y pulmonar antes de producirse la embolia y del desarrollo de un infarto pulmonar.

Las manifestaciones de la embolia pulmonar suelen desarrollarse de forma abrupta y persisten varios días, reduciéndose su intensidad en función de la velocidad de lisis del coágulo. En los pacientes con émbolos pequeños recidivantes crónicos, los síntomas y signos de cor pulmonale se desarrollan de forma insidiosa y persisten durante meses o años.

La embolia sin infarto produce sensación de falta de aire, taquipnea, ansiedad e intranquilidad prominentes. La hipertensión pulmonar, cuando es grave, puede determinar molestias subesternales, por distensión de la arteria pulmonar o, posiblemente, por isquemia miocárdica. Un número significativo de pacientes pueden presentar confusión, convulsiones o alteraciones neurológicas, reflejo de una isquemia cerebral secundaria. La cianosis sólo se produce cuando la embolia pulmonar es masiva.

Los signos que pueden indicar infartación son tos, hemoptisis, dolor torácico de tipo pleurítico, fiebre, evidencias de consolidación pulmonar y el roce pleural.

3.2.2.3. Diagnóstico

El diagnóstico de embolia pulmonar con o sin infarto suele establecerse mediante procedimientos especiales, de los cuales destacan la gammagrafía y la arteriografía pulmonar. El diagnóstico diferencial de los pacientes con embolia pulmonar masiva incluye el shock séptico, el infarto agudo de miocardio y el taponamiento cardíaco. Cuando se produce un infarto pulmonar, el diagnóstico diferencial incluye la neumonía, las atelectasias, la insuficiencia cardíaca y la pericarditis.

3.2.2.4. Pronóstico

La mortalidad después del proceso tromboembólico inicial varía en función de la extensión de la embolia y de la situación cardíaca y pulmonar previa del paciente. El riesgo de que un paciente con una función cardiopulmonar muy afectada muera tras una embolia pulmonar significativa es alto. Sin embargo, cuando el paciente tiene previamente una función cardiopulmonar normal es improbable que fallezca, salvo si la oclusión es masiva.

3.3. Enfermedades infecciosas

3.3.1. Bronquitis aguda

La bronquitis aguda es una inflamación aguda traqueobronquial, usualmente autolimitada y que cura completamente con recuperación de la función. Es un proceso generalmente leve que puede agravarse en pacientes con una patología previa, como los cardiopatas y broncópatas crónicos.

3.3.1.1. Etiología

La bronquitis infecciosa aguda suele presentarse después de un resfriado común u otra infección vírica de la nasofaringe, la garganta o el árbol traqueobronquial, que se sobreinfecta secundariamente por bacterias. Entre los virus que pueden producir una bronquitis aguda se encuentran adenovirus, influenza A y B, virus sincitial respiratorio, rinovirus, etc. *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* y *Chlamydia pneumoniae* también son agentes habituales de la bronquitis infecciosa aguda, sobre todo en adultos jóvenes.

3.3.1.2. Anatomía patológica y fisiopatología

El cambio más precoz es la hiperemia de la mucosa acompañada de descamación, edema, infiltración leucocitaria de la submucosa y producción de un exudado mucopurulento.

Se alteran las funciones protectoras de los cilios bronquiales, de los fagocitos y de los linfáticos, de modo que las bacterias pueden invadir los bronquios, estériles en condiciones normales.

Cuando la tos no es capaz de eliminar las secreciones bronquiales, se puede producir obstrucción bronquial por un mecanismo en que se suman las secreciones retenidas, el edema de la pared bronquial y, en algunos casos, el espasmo de los músculos bronquiales.

3.3.1.3. Síntomas y signos

Los síntomas de infección respiratoria alta, como coriza, escalofríos, fiebre, dolor muscular y dolor de garganta, suelen preceder a la bronquitis infecciosa aguda.

Una tos seca e improductiva en fases iniciales suele indicar el principio de una bronquitis. A las pocas ho-

ras o días se empieza a eliminar esputo viscoso, primero en pequeñas cantidades y, más tarde, de forma más abundante y con aspecto mucopurulento. El esputo francamente purulento sugiere una infección bacteriana añadida. Algunos pacientes refieren un dolor subesternal urente, que se agrava con la tos.

No es infrecuente que aparezca fiebre de 38 a 39 °C durante 3 a 5 días, tras la cual desaparecen los síntomas agudos, aunque persistiendo la tos durante algunas semanas. Una fiebre sostenida es sugestiva de neumonía.

Los signos pulmonares son escasos en la bronquitis aguda no complicada. Se pueden auscultar roncus agudos o graves aislados y ocasionales estertores húmedos o secos en las bases. Son frecuentes las sibilancias, sobre todo después de la tos. Los signos localizados persistentes en la exploración torácica sugieren que se ha desarrollado una neumonía.

Las complicaciones graves suelen producirse sólo en pacientes con una broncopatía crónica de base. En dichos pacientes, la bronquitis aguda puede originar graves alteraciones gasométricas (insuficiencia respiratoria aguda).

3.3.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico es usualmente clínico, basado en los signos y síntomas del paciente, pero es preciso realizar una radiografía de tórax para descartar complicaciones u otras enfermedades asociadas si los síntomas son graves o prolongados.

Se deben controlar los gases en sangre arterial cuando exista una broncopatía crónica grave de base.

Cuando los pacientes no responden adecuadamente a los antibióticos o se integran en una población de riesgo, por ejemplo un paciente en tratamiento inmunodepresor, se debe realizar una tinción de Gram y un cultivo del esputo para determinar el germen causal y proporcionar un tratamiento etiológico específico.

3.3.2. Neumonía

Se denomina neumonía a la Infección aguda del parénquima pulmonar que afecta a los espacios alveolares y al tejido intersticial. Desde un punto de vista de su localización radiológica puede afectar todo un lóbulo (neumonía lobar), un segmento del mismo (neumonía segmentaria o lobulillar), los alvéolos contiguos a un bronquio (bronconeumonía) o el tejido intersticial

(neumonía intersticial).

3.3.2.1. Etiología

Por encima de los 30 años, la causa más frecuente de neumonía son las bacterias, destacando *Streptococcus pneumoniae* como la más frecuente. Otros patógenos son las bacterias anaerobias, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis*, *Moraxella* o *Branhamella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae* y otros bacilos gramnegativos. El *Mycoplasma pneumoniae*, un organismo parecido a una bacteria, afecta de forma especialmente frecuente a niños mayores y adultos jóvenes, sobre todo en primavera. Los principales patógenos pulmonares en los lactantes y los niños son los virus: el virus sincitial respiratorio, el virus parainfluenza y los influenza A y B. En adultos sanos sólo son frecuentes las infecciones por influenza A y en menos ocasiones por influenza B. Otros gérmenes implicados son *Nocardia*, *Actinomyces*, micobacterias y hongos.

Los principales mecanismos de contagio y diseminación son la inhalación de gotas cuyo diámetro permita llegar al alveolo, la aspiración de secreciones de las vías aéreas altas, la colonización por vía linfática o sanguínea desde otros y la extensión directa a partir de una infección contigua.

Predisponen a la neumonía circunstancias como el alcoholismo, la institucionalización, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las edades extremas, la inmunodepresión y la alteración de la conciencia.

3.3.2.2. Síntomas

En su forma más característica, la neumonía bacteriana, aparece un síndrome caracterizado por tos, fiebre y expectoración abundante a lo largo de unos días y que se acompaña en ocasiones de inflamación exudativa de la pleura. La exploración física puede detectar taquipnea y signos de consolidación, como estertores con sonidos respiratorios bronquiales.

3.3.2.3. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en una combinación de los síntomas característicos de la neumonía combinados con la imagen radiográfica de infiltración.

En el 30-50% de los pacientes no se identifican microbiológicamente los patógenos causales, a pesar de una clara impresión diagnóstica de neumonía bacteriana. El método, consagrado por la práctica, para detectar los patógenos bacterianos es el cultivo de esputo; sin embargo, estas muestras no conducen sistemáticamente a resultados claros, ya que la flora orofaríngea normal puede contaminarlas cuando atraviesan las vías respiratorias altas. Son mucho más fiables las muestras obtenidas en zonas presuntamente estériles, como la sangre en pacientes con bacteriemia de origen neumónico, o en el derrame pleural en los pacientes con empiema. Algunos agentes microbianos necesitan técnicas especiales de cultivo, tinciones especiales, estudios serológicos o biopsias pulmonares para ser correctamente identificados.

3.3.2.4. Neumonía neumocócica

Es la neumonía causada por el *Streptococcus pneumoniae* agente causal identificado con mayor frecuencia en las neumonías de origen bacteriano, particularmente en el ámbito extrahospitalario.

Desde un punto de vista epidemiológico, la neumonía neumocócica es esporádica, estacional (invierno) y afecta con más frecuencia a pacientes de edades extremas. Los estudios sobre la flora faríngea demuestran que del 5 al 25% de las personas sanas son portadoras de neumococos, obteniendo las cifras más elevadas en invierno en los niños y en los padres con niños pequeños. En función de los polisacáridos de la cápsula, se han identificado más de 80 serotipos de neumococo.

El neumococo alcanza el pulmón por inhalación o aspiración. Prolifera en los bronquiolos, iniciando un proceso inflamatorio en los espacios alveolares con extravasación de un líquido rico en proteínas que se comporta como medio de cultivo y favorece la extensión de la infección hacia los alvéolos adyacentes, produciendo la imagen típica de la neumonía lobar.

Desde un punto de vista clínico, es característico el comienzo súbito de la neumonía, con un único escalofrío; la presencia de escalofríos persistentes debe sugerir otro diagnóstico. Después de este escalofrío se presenta habitualmente fiebre, dolor al respirar en el lado afectado, tos, expectoración y disnea. La temperatura sube con rapidez de 38 a 40,5 °C, el pulso suele alcanzar 100 a 140 latidos/min y las respiraciones se aceleran hasta 20 a 45 respiraciones/min. Otros ha-

llazgos frecuentes son náuseas, vómitos, malestar y mialgias. La tos, seca en estadios iniciales, suele hacerse productiva y purulenta, con un esputo herrumbroso.

Entre las complicaciones graves y potencialmente mortales destacan el síndrome de distrés respiratorio del adulto y el shock séptico. Algunos pacientes desarrollan derrame pleural, empiema, endocarditis, meningitis y peritonitis. En otros se presentan procesos de sobreinfección que, tras una mejoría temporal con el tratamiento, hacen reaparecer la fiebre y empeorar los infiltrados pulmonares.

Existen varias causas por las que una neumonía neumocócica, bien diagnosticada y correctamente tratada, no progresa adecuadamente. Entre estos factores deben valorarse una reacción farmacológica adversa, sobreinfección, defensas inadecuadas del huésped por enfermedades asociadas, falta de cumplimiento del tratamiento en enfermos ambulatorios, resistencia a antibióticos y complicaciones como empiema, que precisan drenaje.

3.3.2.5. Neumonía estafilocócica

Existen varias "categorías" de pacientes con alto riesgo de neumonía estafilocócica:

- Lactantes y los ancianos.
- Los pacientes hospitalizados y debilitados, sobre todo los intubados, los inmunodeprimidos o los postquirúrgicos.
- Los niños y adultos jóvenes con fibrosis quística.
- Los pacientes con una sobreinfección bacteriana tras una neumonía vírica.
- Los adictos a drogas por vía parenteral.

Aunque la neumonía estafilocócica suele ser fulminante, en ocasiones la evolución de la enfermedad es más insidiosa, a veces con neumonía o absceso pulmonar crónicos.

3.3.2.6. Neumonía por gramnegativos

Los bacilos gramnegativos causan la mayoría de las neumonías intrahospitalarias. El patógeno más importante es *Klebsiella pneumoniae*. Otros patógenos habituales son *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia marcescens* y *Acinetobacter* spp.

El patógeno más frecuente en los pacientes con fibrosis quística, neutropenia, sida, y neumonía adquirida en los servicios de medicina intensiva es *Pseudomonas aeruginosa*. Las neumonías por gramnegativos se suelen producir en lactantes, ancianos, alcohólicos, pacientes inmunodeprimidos y sobre todo en los neutropénicos.

Los bacilos gramnegativos colonizan la orofaringe del paciente y, seguidamente, alcanzan el pulmón por microaspiración de las secreciones de la vía aérea alta.

La mayoría de los pacientes con infecciones pulmonares por *K. pneumoniae* u otros bacilos gramnegativos muestran una bronconeumonía similar a otras infecciones bacterianas, salvo por su mayor mortalidad. Todos estos gérmenes, sobre todo *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, pueden determinar la formación de abscesos.

En un paciente con neumonía que pertenezca a uno de los grupos de riesgo descritos antes, sobre todo cuando exista neutropenia o la infección sea hospitalaria, se debe sospechar infección por bacilos gramnegativos. La tinción de Gram del esputo muestra numerosos bacilos gramnegativos, aunque resulta imposible distinguir las distintas especies y géneros. El principal problema de los cultivos lo representan los falsos positivos, debido al crecimiento de los gérmenes que colonizan las vías aéreas altas, sobre todo en pacientes tratados con anterioridad con antibióticos. La positividad de los hemocultivos y los cultivos de líquido pleural o aspirado transtraqueal obtenidos antes del tratamiento se considera diagnóstica.

3.3.2.7. Neumonía por *Haemophilus influenzae*

El hemófilo es un agente etiológico relativamente frecuente de neumonía bacteriana. Las cepas que contienen la cápsula de polisacáridos tipo b (Hib) son las más virulentas y las que con más probabilidad producen enfermedades graves, incluidas la meningitis, la epiglotitis y la neumonía bacteriana.

La neumonía por Hib suele afectar a niños. La mayor parte de los casos están precedidos por una coriza y se observan frecuentemente derrames pleurales precoces. No se producen con frecuencia bacteriemia ni empiema. La mayor parte de los adultos desarrollan infecciones por cepas no encapsuladas, en forma de una bronconeumonía parecida a otras infecciones bacterianas.

La tinción Gram del esputo muestra cocobacilos gramnegativos pequeños. Dado que coloniza habitual-

mente las vías aéreas altas, son frecuentes los falsos positivos en cultivo.

3.3.2.8. Neumonía por *Legionella*

Al menos 19 especies de *Legionella* han sido implicadas como agentes de neumonía en humanos, de las cuales la más frecuente es *Legionella pneumophila*.

La legionelosis tiene un abanico de presentaciones que van desde una seroconversión asintomática, pasando por un cuadro parecido a una gripe sin neumonía, hasta la llamada “enfermedad del legionario”, la forma más grave y frecuente, que se caracteriza por neumonía. Raramente, se desarrollan infecciones de tejidos blandos.

Los brotes de *Legionella* suelen suceder en edificios, sobre todo hospitales y hoteles, o en determinadas áreas geográficas en las que se contamina el suministro del agua y se diseminan los organismos en aerosoles a partir de los condensadores por evaporación del aire acondicionado o por contaminación en las duchas.

3.3.2.9. Neumonía por *Mycoplasma*

Uno de los patógenos más frecuentes en las infecciones pulmonares en niños y adultos jóvenes es *Mycoplasma pneumoniae*. Este microorganismo se propaga persona-persona en escuelas, cuarteles y en el seno de las familias, dando lugar a la neumonía atípica.

La enfermedad habitualmente es leve y se produce una recuperación espontánea. Sin embargo, algunos pacientes presentan una neumonía grave que en ocasiones determina un síndrome de distrés respiratorio. Las complicaciones extrapulmonares son frecuentes e incluyen anemia hemolítica, complicaciones tromboembólicas y meningoencefalitis.

3.3.2.10. Neumonía vírica

En lactantes y niños, el virus sincitial respiratorio, el virus parainfluenza y los virus influenza A y B son agentes etiológicos en bronquitis y neumonías. En los ancianos destacan los virus influenza, parainfluenza y sincitial respiratorio. Los pacientes con alteraciones de la inmunidad celular suelen desarrollar infecciones por citomegalovirus.

Los virus invaden el epitelio bronquiolar, produciendo una bronquiolitis. Esta infección se extiende hacia los alvéolos y el área intersticial del tejido pulmonar, causando una neumonía. Las áreas infectadas, congestivas y hemorrágicas, muestran una intensa reacción inflamatoria con infiltración por mononucleares. Los alvéolos se cargan de fibrina, mononucleares y neutrófilos.

Las infecciones víricas del tracto respiratorio inferior puede cursar como bronquitis, bronquiolitis o neumonía. La mayoría de pacientes refieren cefalea, fiebre, mialgias y tos con esputos mucopurulentos.

La imposibilidad de recuperar un patógeno bacteriano responsable, la observación de un número escaso de bacterias y la presencia de monocitos en el esputo, permiten establecer un diagnóstico de sospecha de neumonía vírica. Es conocida la dificultad para identificar los virus, pero también está muy acreditada la importancia de hacerlo, sobre todo si los virus son susceptibles de tratamientos.

3.3.2.10. Neumonía por *Pneumocistis*

El *Pneumocistis carinii* produce enfermedad sólo cuando las defensas del paciente están alteradas, especialmente cuando la inmunidad mediada por células se encuentra afectada, tal y como ocurre en los pacientes afectados por neoplasias hematológicas y sida.

3.3.2.11. Neumonía en inmunodeprimidos

Resulta, en cierto modo, posible predecir el patógeno posible en función de la deficiencia inmunitaria del paciente, de las alteraciones radiológicas y de los síntomas clínicos. Así por ejemplo, los microorganismos más frecuentes en el diabético son el estafilococo y los bacilos gramnegativos mientras que en el mieloma múltiple sería el neumococo y el hemófilo. Algunos patrones radiológicos característicos permiten orientar el diagnóstico, así un proceso localizado con consolidación suele sugerir infección bacteriana, un patrón intersticial difuso sugiere una infección viral, las lesiones nodulares difusas hacen pensar en hongos o tumores, las imágenes cavitarias sugieren micobacterias. En los pacientes con sida una neumonía bilateral se suele deber a *Pneumocistis carinii*. La velocidad de progresión de la enfermedad también resulta. Así, en los pacientes con síntomas agudos cabe sospechar de infección bacteriana, mientras que una presentación subaguda o crónica sugiere una infección fúngica, micobacteriana o por virus.

3.3.2.13. Neumonía por aspiración

Este tipo de neumonía es la consecuencia de la entrada anómala de líquidos, partículas o secreciones al interior del tracto respiratorio inferior, en unas condiciones clínicas que impiden su normal eliminación. En función de la naturaleza del inóculo podemos encontrar tres cuadros clínicos:

- La neumonitis química, que se produce cuando el material aspirado es un tóxico directo para los pulmones. La forma más frecuente es la neumonitis por ácido tras la aspiración del jugo gástrico. Esta forma de neumonitis puede recuperarse rápidamente, o bien producir un síndrome de distrés respiratorio o sobreinfectarse.
- La forma más frecuente de neumonía por aspiración es la infección bacteriana de las vías aéreas inferiores a partir de las bacterias anaerobias que colonizan la orofaringe. Suele cursar con tos, fiebre y esputo purulento. La imagen radiológica del tórax mostrará un infiltrado en los segmentos pulmonares en declive, en función de la posición del paciente durante la aspiración. Al estar implicadas bacterias anaerobias, las secuelas frecuentes son la necrosis pulmonar con formación de un absceso pulmonar y el empiema.
- La obstrucción mecánica de las vías respiratorias inferiores, muy frecuente en niños, debido a la aspiración de líquidos o partículas.

3.3.3. Absceso pulmonar

Colección purulenta consecuencia de una necrosis del parénquima pulmonar, lo que permite la evacuación del material purulento y la formación de una cavidad con paredes propias, nivel hidroaéreo y neumonitis circundante.

3.3.3.1. Etiología y anatomía patológica

La aspiración de material infectado de las vías aéreas altas en pacientes inconscientes o con alteración de la conciencia por alcohol, otras drogas, enfermedades del SNC, etc., es la causa más habitual de los abscesos pulmonares. Las bacterias responsables de los abscesos pulmonares correlacionan con la correspondiente flora orofaríngea, sobre todo anaerobios y con menos frecuencia bacterias aerobias u hongos.

El absceso puede romperse liberando su contenido

en la luz bronquial. A partir de aquí se produce la expectoración al exterior de su contenido, dejando una cavidad llena de líquido y aire. Cuando la rotura tiene lugar hacia la cavidad pleural, se produce un empiema. La rotura hacia el bronquio de un absceso de gran tamaño, y también los procedimientos intervencionistas de drenaje, pueden ocasionar una diseminación masiva de pus con neumonía masiva y un cuadro clínico que recuerda al síndrome de distrés respiratorio.

3.3.3.2. Síntomas y signos

Inicialmente, el cuadro clínico es agudo, con síntomas correspondientes a una neumonía, con malestar, anorexia, tos productiva, sudoración y fiebre superior a 39 °C. La presencia del absceso puede pasar hasta que se abre hacia un bronquio, momento en el que se expectoran grandes cantidades de esputo purulento, pútrido (anaerobios) o no, en horas o días. El dolor pleural indica, cuando aparece, afectación pleural.

Los signos físicos incluyen una zona de matidez pequeña, que indica una consolidación neumónica localizada, y supresión del murmullo vesicular.

3.3.3.3. Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha de absceso pulmonar se efectúa a partir de la semiología descrita, apoyada en las imágenes radiológicas. Inicialmente, las radiografías de tórax muestran consolidación lobular o segmentaria; después de la rotura del absceso hacia el bronquio, se observa una cavidad con un nivel líquido.

Se debe analizar el esputo mediante extensiones y cultivos para bacterias, hongos y micobacterias. Dado que el esputo expectorado puede estar contaminado por la flora orofaríngea, en ocasiones debe obtenerse muestra mediante aspiración transtraqueal, aspiración transtorácica o fibrobroncoscopia con cepillo protegido.

3.3.4. Tuberculosis

La tuberculosis es una infección crónica producida por *Mycobacterium tuberculosis* y, en raras ocasiones, por *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium africanum*. Suele contagiarse por inhalación, en ocasiones por ingestión y excepcionalmente por inoculación cutánea. Desde el pulmón puede extenderse de forma directa, por diseminación broncógena, o bien ser transportado

por vía linfática o hemática al resto del organismo y, bien producir lesiones destructivas inmediatamente después de la colonización, o bien permanecer latente dentro de las células durante largos periodos de tiempo, años o incluso décadas.

3.3.4.1. Etiología

A partir de una persona infectada por *Micobacterium tuberculosis*, es decir en cuyo esputo existen gérmenes viables, puede producirse, con la tos o la respiración, la dispersión de gotículas cargadas del bacilo y que pueden flotar en el aire durante varias horas, aumentando así la probabilidad de contagio que, en los países desarrollados se produce casi exclusivamente por inhalación de microorganismos dispersados de este modo.

Con carácter orientativo, y como medida de la importancia actual de esta infección, se considera que un tercio de la población mundial está infectada por el bacilo de la tuberculosis y que cada año continúan apareciendo cerca de 10 millones de nuevos casos de enfermedad. Por otro lado, la incidencia de TB ha aumentado de forma alarmante entre las personas con infección por VIH, sobre todo entre los usuarios de drogas por vía parenteral. Las alteraciones inmunológicas que acompañan al sida facilitan la rápida progresión de infección a enfermedad, dificultando la erradicación de la enfermedad incluso en países desarrollados.

3.3.4.2. Patogenia

La tuberculosis presenta distintas fases. La infección primaria o primoinfección tuberculosa, suele ser asintomática, aunque produce modificaciones inmunológicas en el huésped que hacen positiva la prueba cutánea con tuberculina, facilitando su identificación. Sólo en un pequeño porcentaje de casos puede hablarse de una verdadera tuberculosis primaria con sintomatología clínica. Aunque esta primoinfección evoluciona normalmente hacia la curación, quedan focos distantes al inicial con bacilos vivos, dando lugar a una fase de infección latente con gérmenes capaces de producir, entre 1 y 2 años después de la infección inicial, pero incluso décadas mas tarde, una verdadera enfermedad tuberculosa, la tuberculosis de reactivación del adulto. Esta reactivación también puede tener lugar de forma oportunista, cuando el paciente desarrolla diabetes mellitus, durante periodos de estrés,

después del tratamiento con corticosteroides u otros inmunosupresores y en especial después de la infección por VIH.

La tuberculosis clínica puede desarrollarse sobre cualquier órgano (riñones, huesos largos, vértebras, ganglios linfáticos, etc.), aunque su asentamiento más frecuente es el área apical de los pulmones. La infección inicial deja cicatrices nodulares en el vértice de uno o ambos pulmones que constituyen la fuente más común de tuberculosis activa posterior.

La enfermedad reactivada a partir de los nódulos cicatriciales de uno o ambos vértices pulmonares se puede extender por los bronquios hacia otras partes del pulmón. La reactivación puede ocurrir en cualquier momento, pero lo más habitual es que concorra con otro proceso patológico que facilite la enfermedad. En el individuo inmunocompetente, con prueba de tuberculina positiva, la reexposición al bacilo tuberculoso no suele conducir a una nueva enfermedad, ya que la inmunidad mediada por linfocitos T controla la infección de forma rápida y completa. En este tipo de paciente, con unas defensas inmunitarias adecuadas, incluso grandes lesiones cavitarias curan con un cumplimiento correcto del tratamiento farmacológico, que debe ser intensivo y prolongado. La enfermedad, mucho más agresiva en pacientes inmunodeprimidos, puede incluso conducir a la muerte en un intervalo corto de tiempo tras la aparición de los primeros síntomas, sobre en ausencia de un tratamiento correcto e intensivo.

3.3.4.3. Síntomas y signos

Los síntomas de la tuberculosis son difusos y poco intensos, con una sensación de malestar general y tos, que el paciente puede atribuir al hábito tabáquico o a otro proceso respiratorio banal. La tos se acompaña de expectoración inicialmente de escasa, con esputos amarillo-verdosos y que se hace más abundante conforme progresa la enfermedad.

La presencia de disnea hace sospechar de un neumotórax espontáneo o una reacción inflamatoria intensa de la pleura frente a pequeñas cantidades de material caseoso procedente de un foco superficial. La hemoptisis no suele aparecer hasta fases avanzadas de la tuberculosis pulmonar.

En los niños, uno de los hallazgos frecuentes son las adenopatías hiliares consecuencia del drenaje linfático desde lesiones asentadas en áreas bien ventiladas de los pulmones, lóbulos inferiores y medio, a las que acceden

la mayoría de los bacilos tuberculosos inhalados. Estas adenopatías, al aumentar de tamaño, pueden producir atelectasia lobar, que en general cede sin complicaciones conforme el tratamiento ejerce su efecto. La infección no tratada puede progresar hacia tuberculosis miliar, meningitis tuberculosa o cavitación pulmonar.

La evolución de la tuberculosis pulmonar depende de diversos factores, como tamaño del inóculo, virulencia del bacilo, capacidad defensiva del huésped, etc. Su curso puede variar desde un proceso fulminante hasta una enfermedad fibrosa crónica sin síntomas obvios ni hallazgo de bacilos ácido alcohol-resistentes en el esputo y cuyo diagnóstico, por tanto, no se efectúa, mediante cultivo o biopsia, hasta varios meses después de la infección, cuando otras alternativas diagnósticas ya se han descartado, tiempo durante el cual el paciente se mantiene contagioso.

En los ancianos, una tuberculosis latente durante mucho tiempo puede reactivarse en el pulmón, por ejemplo cuando la infección de un antiguo ganglio calcificado se reactiva y provoca fuga de material caseoso hacia un bronquio; pero este fenómeno también puede producirse en el encéfalo, el riñón, los huesos largos, las vértebras, los ganglios linfáticos o en cualquier otro lugar primariamente infectado por los bacilos en épocas anteriores de la vida.

La pleuritis tuberculosa resulta de la rotura de alguna pequeña lesión que libera material caseoso en el espacio pleural. El empiema tuberculoso está causado por una contaminación más masiva del espacio pleural, debida a rotura de una lesión tuberculosa grande.

3.3.4.4. Diagnóstico

El estudio detenido de las radiografías de tórax permite muchas veces sospechar una tuberculosis. Característicamente, un infiltrado multinodular por encima o por debajo de la clavícula en la radiografía de un adulto sugiere reactivación de una antigua infección tuberculosa. En las infecciones recientes de los jóvenes, el infiltrado se localiza habitualmente en las regiones media e inferior del pulmón, mejor ventiladas, y puede acompañarse de un derrame pleural exudativo.

El hallazgo de bacilos ácido-alcohol resistentes en la extensión de esputo constituye una fuerte evidencia presuntiva de tuberculosis, aunque el diagnóstico definitivo exige identificación de *Mycobacterium tuberculosis* mediante cultivo, cuyos resultados pueden tardar va-

rias semanas.

La prueba de Mantoux es un complemento esencial para el diagnóstico. Esta reacción consiste en poner en contacto al individuo en estudio con un extracto de bacilo tuberculoso, con la finalidad de detectar su sensibilización a la infección tuberculosa. Actualmente, todas las tuberculinas que se utilizan son del tipo PPD (del inglés purified protein derivative), pero con diferencias cuanti y cualitativas. En España se recomienda emplear la tuberculina PPD RT23 con Tween 80. Una dosis de 2 UT en 0,1 ml de esta tuberculina es bioequivalente a la dosis de 5 UT de tuberculina PPD-S en 0,1 ml, que sirve de patrón internacional. La dosis estándar se inyecta por vía intradérmica en la cara ventral del antebrazo. Si la técnica ha sido correcta, aparecerá en el sitio de la inyección una pápula que desaparece en pocos minutos. La sensibilización del individuo se manifiesta por una reacción de inmunidad celular, que produce una zona de induración en el sitio de la inyección, que ha de comprobarse a las 48 h. En España se considera que la reacción ha sido positiva cuando aparece una induración mayor o igual a 5 mm. En los vacunados con BCG, el límite de positividad se ha establecido en 15 mm. Se considera un signo seguro de infección por el bacilo de Koch la presencia de vesículas o necrosis en la zona inflamada o bien una zona indurada mayor de 15 mm. Los pacientes con mal estado general, por ejemplo por una tuberculosis aguda grave, pueden mostrar un falso negativo a la tuberculina, por la presencia de anticuerpos neutralizantes o debido a que se movilizan tantas células T hacia la lesión, que quedan demasiado pocas para producir una reacción cutánea significativa. La prueba también puede ser negativa en pacientes con infección por VIH, sobre todo si el recuento de células CD4⁺ es muy bajo. Otras circunstancias responsables de falsos negativos son otras infecciones víricas o bacterianas, la vacunación reciente con virus vivos, el tratamiento con glucocorticoides u otros fármacos inmunosupresores, la sarcoidosis, las neoplasias linfoproliferativas, las edades extremas, la desnutrición y otras enfermedades debilitantes. Algunos individuos, por ejemplo con contacto ambiental con micobacterias o vacunados con BCG, con el transcurso del tiempo pueden presentar una capacidad disminuida de respuesta a la tuberculina, in-

cluso con un resultado negativo a la prueba. Una nueva prueba, espaciada 7 días de la primera, puede detectar la capacidad de respuesta, que fue estimulada por la prueba anterior, y el resultado de esta segunda prueba será positivo. Este fenómeno, más frecuente a medida que aumenta la edad de los individuos, es motivo de importantes distorsiones en el cálculo de la incidencia de la infección, cuando se interpretan como conversores de la reacción tuberculínica a individuos que no han estado infectados por el bacilo de la tuberculosis.

3.3.4.5. Infecciones micobacterianas

Ciertas micobacterias distintas del bacilo tuberculoso y que se encuentran con frecuencia en el medio ambiente, pueden causar infecciones en los humanos. Puesto que estos bacilos son menos virulentos que *Mycobacterium tuberculosis*, es necesaria la presencia de trastornos en las defensas del huésped para que se produzca enfermedad. El complejo *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* causa la mayoría de estos cuadros. Los pulmones constituyen la localización más común, aunque también se producen algunos casos en ganglios linfáticos, huesos, articulaciones, piel y heridas. La enfermedad diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* está adquiriendo importancia en pacientes con sida.

3.4. Insuficiencia respiratoria

Es una alteración del intercambio de gases entre el aire ambiental y la sangre circulante, que puede deberse a alteraciones en el intercambio de gases intrapulmonar o en la entrada o salida de aire al pulmón. Las alteraciones en el intercambio gaseoso determinan principalmente hipoxemia. El proceso de entrada y salida de aire a los pulmones puede resultar inadecuado, lo que determina principalmente hipercapnia. Las alteraciones de la difusión se producen por alteraciones en la separación física del gas y la sangre, como en las neumopatías intersticiales difusas, o por acortamiento del tiempo de tránsito de los hematíes por los capilares.

3.4.1. Etiología

La insuficiencia respiratoria, que produce hipoxemia y/o hipercapnia, se puede deber a la obstrucción de la vía aérea, a la disfunción del parénquima pulmonar, pero no de las vías aéreas, y a la ineficacia de la ventilación. Para que la ventilación sea eficaz, los músculos respiratorios tienen que generar una presión pleural negativa que actúe de forma coordinada sobre la parrilla costal. La insuficiencia ventilatoria puede deberse a una disfunción primaria de los centros respiratorios del SNC, a disfunción neuromuscular o a alteraciones de la pared torácica.

3.4.2. Fisiopatología, signos y síntomas

Los mecanismos fisiopatológicos responsables de la insuficiencia respiratoria son: disminución en la presión inspiratoria de oxígeno; hipoventilación; desequilibrio de la relación ventilación/perfusión; shunt derecha-izquierda; y alteración de la difusión.

Los síntomas y signos clínicos de la insuficiencia respiratoria son inespecíficos y no muestran gran intensidad aunque sean graves la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis. Los signos físicos principales son el uso de la musculatura respiratoria accesoria, la taquipnea, la taquicardia, los patrones respiratorios irregulares y el movimiento paradójico del abdomen.

La hipoxemia aguda puede determinar arritmias cardíacas, coma, alteración de la consciencia y confusión. La reducción crónica de la PaO₂ puede determinar un aumento en la resistencia arteriolar pulmonar y de la resistencia vascular que acaba produciendo una hipertensión pulmonar, con hipertrofia del ventrículo derecho, cor pulmonale e insuficiencia cardíaca derecha.

La hipercapnia produce incrementos rápidos en la PaCO₂ mucho más deprisa que los incrementos compensadores en las bases tampón extracelulares, dando lugar a acidosis que, cuando es grave (pH < 7,3), contribuye a la vasoconstricción arteriolar pulmonar, con dilatación vascular sistémica, menor contractilidad miocárdica, hiperpotasemia, hipotensión y riesgo de arritmias. La disminución aguda en el pH aumenta por vía neurógena el ritmo respiratorio pero, con el tiempo, la capacidad de tamponamiento del SNC aumenta, consiguiendo reducir el pH cerebral y por tanto el ritmo ventilatorio. Los efectos de una hipercapnia aguda, que se toleran mucho peor que los de la hipercapnia crónica, pueden producir alteraciones sensoriales que van

desde cambios leves de la personalidad y cefalea a confusión marcada y narcosis. La hipercapnia también ocasiona vasodilatación cerebral y aumento de la presión del LCR, un grave problema en los pacientes con traumatismos craneales agudos.

3.4.3. Diagnóstico

La determinación de gases en sangre (PaO₂, PaCO₂ y pH) es el instrumento fundamental para diagnosticar y determinar la gravedad de la insuficiencia respiratoria. La intensidad de las excursiones ventilatorias se valoran de forma más práctica determinando los signos de distrés en el paciente: frecuencia respiratoria, uso de los músculos ventilatorios accesorios, movimiento paradójico del abdomen y valorando la PaCO₂ en relación con las necesidades de ventilación minuto espiradas.

3.4.4. Insuficiencia respiratoria aguda^(19, 20)

Cuando en un corto periodo de tiempo se presenta una situación de incapacidad del aparato respiratorio para mantener la PaO₂ por encima de 60 mmHg y/o una PaCO₂ por debajo de 45 mmHg, hablamos de insuficiencia respiratoria aguda. La insuficiencia respiratoria aguda suele presentarse en pacientes previamente sanos y su ejemplo más representativo lo constituye el síndrome de distrés respiratorio del adulto en el que una amplia variedad de enfermedades extrapulmonares o intrapulmonares causan alteraciones de la permeabilidad capilar pulmonar.

Para determinar si se trata de una insuficiencia respiratoria aguda es necesario apoyarse en la historia clínica y en la exploración física (enfermedades previas, historia sugerente de enfermedad pulmonar crónica, nivel de tolerancia a la hipoxemia y a la hipercapnia, etc.), en criterios gasométricos (en la insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica hay acidosis respiratoria no compensada), electrocardiográficos, analíticos (poliglobulia), radiológicos, etc. Cuando no es posible diferenciar la situación, debe interpretarse como IRA hasta ulterior evaluación.

Es importante diferenciar si la insuficiencia respiratoria aguda es hipercápnica o no hipercápnica. La insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica implica elevación de la PaCO₂ y disminución de la PaO₂; la insuficiencia respiratoria aguda no hipercápnica cursa con PaCO₂ normal o disminuida.

3.4.5. Insuficiencia respiratoria crónica⁽²¹⁾

La insuficiencia respiratoria crónica implica la existencia de una enfermedad previa, suficientemente prolongada para que el organismo ponga en marcha una serie de mecanismos compensatorios hasta el punto de hacer compatible esta situación con una calidad de vida prácticamente normal. En muchas ocasiones, los pacientes refieren una sintomatología mínima e, incluso, la exploración física puede ser normal. Sólo las determinaciones de los gases en sangre arterial pondrán de manifiesto la existencia de esta patología, revelando una hipoxemia arterial con PaO₂ inferior a 60 mmHg, con o sin hipercapnia (PaCO₂ superior a 45 mmHg).

Como consecuencia de la insuficiencia respiratoria crónica pueden originarse alteraciones analíticas y metabólicas secundarias o compensatorias como son poliglobulia y elevación del hematocrito; elevación del bicarbonato sérico; incremento de la resistencia vascular pulmonar; hipertensión pulmonar secundaria; y aumento de los niveles intraeritrocitarios de 2-3 difosfoglicerato. Estos parámetros pueden ayudar a diferenciar la insuficiencia respiratoria crónica de la aguda.

Ejemplos representativos de insuficiencia respiratoria crónica son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las diversas enfermedades pulmonares difusas intersticiales, en las que la historia natural de la insuficiencia respiratoria se desarrolla en el curso de varios años. Existen diferentes factores capaces de descompensar la frágil situación de equilibrio que presentan estos enfermos. Entre ellos destacan las infecciones respiratorias, la insuficiencia cardíaca, el embolismo pulmonar, el neumotórax, traumatismos torácicos, la fiebre, la anemia, el uso de medicamentos depresores del centro respiratorio, dietas hipercalóricas, factores ambientales, etc. En estos casos, los pacientes refieren un aumento de su disnea habitual y, frecuentemente, cambios en las características de la tos y del esputo. La gaseometría arterial suele mostrar un deterioro respecto a la basal y en los casos más graves, acidosis respiratoria o mixta.

3.5. Distrés respiratorio del adulto⁽²²⁾

El distrés respiratorio del adulto es un tipo de insuficiencia respiratoria causada por diversas lesiones pulmonares agudas, que cursa como edema pulmonar no cardiogénico, con dificultad respiratoria, de donde proviene el nombre de distrés, e hipoxemia.

3.5.1. Etiología

Se trata de un síndrome precipitado por diversos procesos agudos que lesionan de forma directa (aspiración, inhalación de tóxicos, etc.) o indirecta (sepsis, politransfusión, etc.) el pulmón⁽²³⁾.

3.5.2. Fisiopatología

El pulmón en el síndrome de distrés respiratorio es uno más de los órganos involucrados en el síndrome de disfunción multiorgánica, resultado de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Cuando se lesionan los capilares pulmonares y el epitelio alveolar, se produce una extravasación de sangre y plasma hacia los espacios intersticial y alveolar. El déficit de surfactante, consecuencia del daño producido a los neumocitos y del propio edema pulmonar, conduce a la aparición de atelectasias. La lesión no es homogénea y afecta de manera predominante a las zonas declives del pulmón. En 2 ó 3 días se produce inflamación intersticial y broncoalveolar con proliferación de las células epiteliales e intersticiales. Se acumula con rapidez colágeno, produciendo una fibrosis intersticial grave en 2 ó 3 semanas. Estos cambios patológicos originan una reducción de la distensibilidad pulmonar, debido a edema pulmonar, déficit de surfactante y colapso alveolar; menor capacidad residual funcional; alteraciones en la relación ventilación/perfusión; aumento del espacio muerto respiratorio; hipoxemia grave, debida fundamentalmente a trastornos de ventilación/perfusión y al shunt intrapulmonar e hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar puede deberse a vasoconstricción, hipoxia alveolar, incremento de mediadores vasoconstrictores (tromboxano), disminución de mediadores vasodilatadores (óxido nítrico) y a factores mecánicos.

3.5.3. Signos, síntomas y diagnóstico

El síndrome de distrés respiratorio suele desarrollarse 1 o días después de que se establezca la lesión inicial. En principio, aparece disnea, acompañada de una respiración rápida y superficial. La piel puede aparecer cianótica y no mejora al administrar O₂. En la auscultación se detectan característicamente roncus, sibilancias o estertores, pero en ocasiones es normal.

El diagnóstico de presunción puede establecerse a

partir de la gasometría arterial y de la radiografía de tórax. La gasometría muestra inicialmente una alcalosis respiratoria aguda, con una PaO_2 muy baja, una PaCO_2 normal o baja y un pH elevado. La radiología de tórax suele mostrar infiltrados alveolares difusos bilaterales parecidos al edema pulmonar agudo de origen cardiaco, pero con una silueta cardiaca habitualmente normal. Se suele mantener una PaO_2 extremadamente baja a pesar de las concentraciones elevadas de O_2 inspirado (FiO_2), lo que indica la existencia de una derivación derecha-izquierda a través del área pulmonar atelectásica y mal ventilada.

La American-European Consensus Conference define el síndrome de distrés respiratorio como una alteración de comienzo agudo caracterizada por un cociente presión parcial de oxígeno arterial/fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) menor o igual a 200, independientemente del nivel de presión positiva al final de la espiración aplicada, con infiltrados bilaterales en la radiología de tórax y una presión capilar pulmonar menor o igual de 18 mmHg o sin evidencia clínica de elevación de la presión en la aurícula izquierda.

3.5.4. Complicaciones y pronóstico

La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana de los pulmones, sobre todo por bacterias aerobias gramnegativas y por *Staphylococcus aureus* metilicín-resistentes. Ante una taquicardia, una hipotensión y un aumento súbito en la presión inspiratoria, de sospecharse de un neumotórax a tensión, asociado con la colocación de catéteres venosos centrales o con la ventilación por presión positiva. El neumotórax que aparece en fases tardías se suele asociar con una lesión pulmonar grave y con necesidad de elevadas presiones ventilatorias.

La supervivencia de los pacientes con síndrome grave de distrés respiratorio, siempre que reciban un tratamiento correcto, es del 60%. Los que responden con rapidez al tratamiento suelen desarrollar una disfunción pulmonar residual. Los pacientes que precisan un soporte ventilatorio prolongado tienen más probabilidad de desarrollar una fibrosis pulmonar.

3.6. Otras patologías pulmonares

3.6.1. Enfermedades pulmonares por hipersensibilidad

Las enfermedades alérgicas del pulmón incluyen la neumonitis por hipersensibilidad, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y muchas reacciones farmacológicas. Se sospecha que las neumonías eosinofílicas y ciertas enfermedades granulomatosas pulmonares no infecciosas tienen también un origen alérgico.

3.6.1.1 Neumonitis por hipersensibilidad

La neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad pulmonar granulomatosa intersticial difusa que se produce como respuesta alérgica frente a polvos orgánicos inhalados y, con menos frecuencia, a sustancias químicas sencillas.

3.6.1.2. Neumonías eosinofílicas

Es un grupo de enfermedades de diversa etiología, muchas veces desconocida, que en su conjunto se caracterizan por infiltrados pulmonares con eosinófilos y frecuente eosinofilia en sangre periférica. Entre las causas se incluyen parásitos, fármacos, productos químicos y hongos.

3.6.1.3. Síndrome de Goodpasture

Trastorno por hipersensibilidad de etiología desconocida que cursa con hemorragia pulmonar y una glomerulonefritis grave y progresiva. Se caracteriza por la presencia en sangre de anticuerpos circulantes contra la membrana basal glomerular y por el depósito lineal de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal glomerular y, en algunos casos, en la membrana basal alvéolo-capilar.

3.6.2. Neumopatías intersticiales idiopáticas

Es un grupo de enfermedades de etiología desconocida que comparten características clínicas similares, determinando cambios morfológicos difusos en el tejido intersticial interalveolar.

3.6.3. Proteinosis alveolar pulmonar

Es una enfermedad poco frecuente, de etiología desconocida, que se caracteriza morfológica-

mente por la ocupación de los espacios aéreos alveolares por un material granular constituido por fosfolípidos y proteínas.

3.6.4. Enfermedades de la pleura

3.6.4.1. Pleuritis

Es un proceso inflamatorio de la pleura, que suele producir derrame pleural exudativo y dolor torácico punzante que se agrava con la respiración y la tos.

Puede deberse a un proceso pulmonar subyacente (neumonía, tuberculosis); a la entrada directa de un agente infeccioso o sustancia irritante en el espacio pleural (rotura esofágica, pleuritis pancreática); al transporte de un agente infeccioso o neoplásico hacia la pleura por vía hemática o linfática; a lesiones de la pleura parietal (traumatismo); a enfermedades pleurales relacionadas con el asbesto y, en menos casos, al derrame pleural relacionado con ingesta de fármacos.

3.6.4.2. Derrame pleural

En condiciones normales hay, entre la pleura parietal y la visceral, de 10 a 20 ml de un líquido de composición similar al plasma, aunque con un contenido en proteínas muy inferior. El líquido pleural se origina en los capilares pleurales y se elimina a través de los estomas de la pleura parietal y de los linfáticos.

Los derrames pleurales se clasifican en trasudados y exudados. Los primeros se originan por un aumento en la presión microvascular y/o por una disminución de la presión oncótica. Los exudados tienen su origen en una reacción de tipo inflamatorio de la pleura, con aumento de la permeabilidad de la superficie pleural y una producción de líquido más rico en proteínas.

El hemotórax, presencia de sangre en el espacio pleural, es más frecuente después de un traumatismo y en pocas ocasiones como complicación de un defecto de la coagulación.

El quilotórax, derrame pleural lechoso, se debe a una lesión traumática o neoplásica del conducto torácico. En este caso, el contenido en lípidos del líquido pleural es elevado.

3.6.4.3. Neumotórax

Se denomina de este modo a la presencia de aire libre entre las pleuras visceral y parietal.

En condiciones normales, la presión en el espacio pleural es menor que la atmosférica por la retracción elástica del pulmón. Después de un traumatismo, por ejemplo, se origina un neumotórax abierto si una herida penetrante torácica produce una comunicación persistente entre el exterior y el espacio pleural que permite la entrada de aire al espacio pleural y determina el colapso pulmonar. El aire también puede proceder de un bronquio roto o de una perforación esofágica hacia el mediastino y, después, al espacio pleural. La tuberculosis activa u otros granulomas infecciosos pueden producir un neumotórax cuando una cavidad perfora el espacio pleural.

En el neumotórax espontáneo el aire entra en el espacio pleural sin antecedentes traumáticos. Se suele deber a la rotura de una bulla pequeña, localizada, generalmente apical, pero en casos más complicados, cuando afecta a una persona con una neumopatía extensa subyacente, se relaciona con la rotura de una bulla de mayor tamaño en un paciente con enfisema generalizado.

3.6.5. Tumores pulmonares

Los tumores pulmonares pueden ser procesos benignos o malignos primarios o metástasis de cánceres primarios de otros muchos órganos o tejidos. Los tumores pulmonares primarios incluyen el carcinoma broncogénico, el carcinoide bronquial y otra serie de tumores menos frecuentes como el hamartoma condromatoso, el linfoma solitario y el sarcoma.

Las metástasis pulmonares se suelen originar en carcinomas primarios de mama, colon, próstata, riñón, tiroides, estómago, cérvix, recto, testículo, hueso y en melanomas.

4 TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA

4.1. Tratamiento del asma

El asma constituye un serio problema sanitario mundial. Al principio de la década de los 90 surgen las primeras guías y recomendaciones para el tratamiento del asma bronquial. A nivel internacional destaca un grupo de trabajo promovido por la Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) que se denominó Global Initiative for asthma (GINA)⁽²⁴⁾, creado con la intención de servir de ayuda a los profesionales de la salud y a los organismos

públicos sanitarios en la reducción de la prevalencia, morbilidad y mortalidad del asma y estimular la colaboración internacional en la investigación de la enfermedad. Fruto de esa iniciativa han sido las guías y recomendaciones confeccionadas por expertos. El último documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del asma fue publicado en 1995⁽²⁵⁾, pero se ha actualizado en 1998 como Guía de bolsillo⁽²⁶⁾. Cabe resaltar también, que en 1997 se publicaron actualizaciones de las guías británicas⁽²⁷⁾ y del NIH⁽²⁸⁾. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), presentó hace ya un tiempo su propia versión de cómo debe manejarse un paciente asmático en nuestro país⁽²⁹⁾.

Recomendaciones para el tratamiento del asma en los adultos

El objetivo principal debe ser que los pacientes realicen una actividad laboral, escolar, social y física sin ningún tipo de limitación.

La estrategia global del tratamiento no se basa exclusivamente en la terapia farmacológica, sino que se apoya en cuatro puntos fundamentales:

- La educación sanitaria del paciente y de su familia.
- Las medidas de evitación de alérgenos y el control ambiental.
- La utilización de medidas objetivas de función pulmonar para evaluar la gravedad del asma y el control del tratamiento.
- El tratamiento farmacológico de mantenimiento y el plan terapéutico para actuar en las agudizaciones.

4.1.1. Medidas preventivas

Las medidas preventivas comprenden las dirigidas a evitar el contacto con los principales desencadenantes de las crisis asmáticas. (Tabla 11).

La gran mayoría de los pacientes asmáticos presentan una etiología originalmente de tipo alérgico. En nuestro medio, los antígenos más frecuentes son los ácaros del polvo domésticos (*Dermatophagoides*), los pólenes del ambiente (muy variables según la estación y zona geográfica), los de los animales domésticos, los antígenos ocupacionales y algunos alimentos. Una vez se ha producido el daño inflamatorio cualquier producto que actúe irritando los receptores vagales, ampliamente extendidos en la submucosa bronquial, o que provoque la liberación directa de nuevos mediadores celulares, puede ayudar a mantener la respuesta asmática. El humo

del tabaco, los vapores de nitrógeno y azufre producidos en la combustión de materia orgánica, ya sea de vehículos a motor o de fábricas y en general todas aquellas sustancias irritativas que formen parte del microambiente respiratorio del paciente asmático, jugarán un papel fundamental en la producción de las crisis asmáticas. Otros potenciales desencadenantes son las infecciones ya sean víricas o bacterianas y el ejercicio, necesario como vitalizante físico y síquico, pero que en determinadas circunstancias puede contribuir a agravar el proceso.

Algunos fármacos pueden contribuir a desencadenar una crisis asmática. Entre ellos deben destacarse los bloqueantes adrenérgicos, los derivados del ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los metabisulfitos y glutamatos presentes en determinados productos alimenticios y farmacéuticos.

Los betabloqueantes no se deben emplear en los pacientes asmáticos. En el caso de precisarse su empleo (p. ej., en el glaucoma), debe emplearse el betaxolol, que es en general el mejor tolerado, aunque no está exento de riesgos, por lo que debe mantenerse al paciente bajo supervisión. El esmolol bloqueante β_1 selectivo de acción rápida, se ha mostrado efectivo en infarto de miocardio y seguro cuando existen contraindicaciones relativas al empleo de betabloqueantes⁽³⁰⁾.

Los pacientes con tolerancia a los AINE que precisen tratamiento analgésico deberán ser tratados con paracetamol, asociado o no a codeína. En algunos de estos enfermos dosis altas o repetidas de paracetamol⁽³¹⁾ pueden provocar ataques de asma que en general son leves. Además del paracetamol los pacientes pueden usar como analgésico menor el dextropropoxifeno. En caso de que precisen un analgésico potente, se puede utilizar tramadol, pentazozina, y derivados mórficos en general.

4.1.2. Tratamiento farmacológico

Desde el punto de vista de la planificación terapéutica, el asma debe ser considerada una enfermedad caracterizada por inflamación, hiperrespuesta y obstrucción bronquial.

Todas las recomendaciones incluidas en las Guías citadas anteriormente, inciden en el enfoque escalonado en sentido ascendente o descendente del tratamiento farmacológico en función del grado de severidad del cuadro que presenta el paciente en cada momento, por lo que se requiere una evaluación mantenida de su cua-

Tabla 11. Desencadenantes del asma y estrategias para evitarlos.

Desencadenantes	Estrategias
Ácaros del polvo doméstico	Limpiar las habitaciones sin levantar polvo. Evitar la presencia del enfermo durante la limpieza. Supresión de almohadones, alfombras, cortinas, moquetas. Recubrir con fundas el colchón y la almohada. Lavar semanalmente las fundas y la ropa de la cama con agua caliente a 65° y tender al sol. Emplear acaricidas.
Pólenes	En épocas de polinización viajar con las ventanillas del coche cerradas, no utilizar motocicletas ni practicar deporte en lugares abiertos (parques, bosques).
Alérgenos de animales domésticos	Separación del animal del domicilio o al menos del dormitorio.
Antígenos ocupacionales	Los alérgenos profesionales deberán evitarse, si es posible, mediante el cambio del puesto de trabajo. Uso de material de protección.
Antígenos alimentarios	Utilizar alimentos frescos. Evitar alimentos ricos en histamina: queso, vino, carne de cerdo. Evitar alimentos que favorecen la liberación de histamina: fresas, chocolate, nueces, alcohol, legumbres, clara de huevo, etc.
Tabaco	Evitar el hábito tabáquico en pacientes y familiares.
Irritantes ambientales	Evitar los lugares con contaminación atmosférica intensa.
Infecciones	Medidas higiénicas generales para evitar el contacto con agentes infecciosos.
Ejercicio	No debe evitarse. Los síntomas se pueden prevenir utilizando agonistas β_2 adrenérgicos o estabilizadores de membrana antes de realizarlo.
Fármacos	No utilizar betabloqueantes o AINE si existe intolerancia.

dro clínico. La necesidad de instaurar un tratamiento adecuado sin esperar el fracaso del régimen precedente se hace más acusada en los casos más graves.

4.1.2.1. Terapia de mantenimiento

Los fármacos implicados se exponen en la Tabla 12 y en la Tabla 13 su aplicación de manera escalonada siguiendo la clasificación del asma en función de su gravedad que se expuso en el punto 3.1.1. de este capítulo.

Basándose en el concepto de asma como enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas las guías recomiendan tratamiento de fondo con antiin-

flamatorios, en concreto con corticosteroides inhalados a dosis crecientes en función del grado de severidad del proceso. Acompañando a los antiinflamatorios se recomienda la asociación con fármacos cuyo efecto fundamental es la broncodilatación. Los β_2 -agonistas inhalados de corta duración se utilizan como tratamiento de rescate. El aumento de los requerimientos de estos fármacos ha de interpretarse como señal de empeoramiento del asma e indica la necesidad de incrementar la terapéutica de mantenimiento. Aunque el formoterol tiene un comienzo de acción más rápido que el salmeterol, no se recomienda como medicación de rescate.

Tabla 12. Fármacos utilizados en el asma.

BRONCODILATADORES DIRECTOS		
Estimulantes beta ₂ -adrenérgicos		
Por inhalación:		Vía sistémica
Acción rápida	Acción larga	
Salbutamol	Formoterol	Salbutamol
Terbutalina	Salmeterol	Terbutalina
Fenoterol		
Bases xánticas		
Teofilina vía oral y parenteral		
Anticolinérgicos		
Bromuro de Ipratropio vía inhalatoria		
ANTIINFLAMATORIOS BRONQUIALES		
Inhibidores de la liberación de mediadores		Antileucotrienos
Por inhalación:	Vía oral	Vía oral
Cromoglicato disódico	Ketotifeno	Zafirlukast
Nedocromilo		Monolukast
Corticoides		
	Vía sistémica	
Por inhalación:	Vía parenteral	Vía oral
Budesonida	Betametasona	Deflazacort
Beclometasona	Dexametasona	Prednisona
Fluticasona	Metilprednisolona	etc.
	etc.	

Las dosis de glucocorticoide inhalado deben ser las mínimas para evitar los efectos secundarios⁽⁵⁴⁾ y aunque existen indicios de que pueden prevenir el deterioro progresivo de la función pulmonar si se administran en los primeros estadios de la enfermedad, esta hipótesis no está probada actualmente, por lo que no se recomienda su uso en el primer escalón del tratamiento⁽⁵⁵⁾.

Estudios recientes⁽⁵⁶⁾ han demostrado la eficacia de β_2 -agonistas inhalados de larga duración (pautados regularmente) en combinación con corticoides inhalados a dosis bajas o intermedias, antes de aumentar la dosis de estos últimos. Los resultados indican que se consigue mejorar la función pulmonar, disminuyendo la necesidad de tratamiento de rescate sin aumento del número de

exacerbaciones. Se necesitan más estudios para evaluar qué combinaciones son más eficaces y qué tipo de pacientes y en qué momento se beneficiarían más de esta asociación⁽⁵⁷⁾.

El cromoglicato tiene propiedades antiinflamatorias y puede reducir la hiperrespuesta de las vías aéreas en algunos pacientes con asma. No tiene actividad broncodilatadora y sólo es útil en profilaxis. El nedocromilo es un fármaco químicamente no relacionado que tiene una eficacia parecida. La profilaxis con una sola dosis de nedocromilo inhibe la severidad y la duración del broncoespasmo inducido por el ejercicio⁽⁵⁸⁾.

Los agentes anticolinérgicos y los derivados de la teofilina se presentan como fármacos broncodilatadores de segunda línea, a utilizar cuando no se consiguen

Tabla 13. Tratamiento escalonado del asma en adultos.

Categoría de la gravedad	Tratamiento
Intermitente leve	Agonistas β_2 adrenérgicos de acción inmediata a demanda
Persistente leve	Corticosteroides inhalados (hasta 500 $\mu\text{g}/\text{día}$) Agonistas β_2 adrenérgicos de acción inmediata a demanda (<3-4 veces/ día) Posibilidad de utilizar estabilizadores de membrana Posibilidad de utilizar antileucotrienos (Evidencia no probada)
Persistente moderada	Corticosteroides inhalados (hasta 1.000 $\mu\text{g}/\text{día}$) Agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada ¿Antileucotrienos? (En pacientes con intolerancia a la aspirina y como prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio) Agonistas β_2 adrenérgicos de acción inmediata a demanda
Persistente grave	Corticosteroides inhalados (hasta 2.000 $\mu\text{g}/\text{día}$). Corticosteroides por vía oral o parenteral Agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada Otros broncodilatadores (teofilina o bromuro de ipratropio) ¿Antileucotrienos? Agonistas β_2 adrenérgicos de acción inmediata a demanda o programados.

los objetivos con los fármacos mencionados anteriormente.

Antileucotrienos: representan la única nueva familia de fármacos en el tratamiento del asma en los últimos 20 años. Los leucotrienos (LT) son productos del metabolismo del ácido araquidónico que intervienen en las reacciones inflamatorias y de broncoconstricción del asma y se ha demostrado que están aumentados de forma basal en los pacientes asmáticos especialmente después del contacto con alérgenos, de la ingesta de AINE y del esfuerzo.

Se dispone de dos grupos de fármacos anti-LT: los inhibidores de su síntesis (Ziuleton) y los antagonistas de sus receptores (nombrados con el sufijo lukast), sólo dos de estos últimos están disponibles en nuestro país (montelukast, zafirlukast).

Al margen de su potencial indicación cuando los síntomas asmáticos se deban fundamentalmente a la mayor presencia de estos productos (asma inducida por alérgenos, por el ejercicio o por AINE) los anti-LT pueden decrecer la frecuencia de las crisis, mejorar la función respiratoria, disminuir la necesidad de fármacos de rescate y permitir la reducción de las dosis de corticoides inhalados en el tratamiento de mantenimiento⁽³⁹⁾. Todos estos efectos y su disponibilidad por vía oral que

favorecería su uso por las personas incapaces de utilizar correctamente los inhaladores permiten apoyar su utilización en el tratamiento del asma pero su lugar en el esquema terapéutico está aún por definir y en ningún caso han demostrado ser superiores a los corticoides inhalados.

El efecto adverso más llamativo asociado al uso de anti-LT, radica en la el posible papel de algunos de los “lukast” en la aparición del síndrome de Churg-Strauss⁽⁴⁰⁾: forma infrecuente de vasculitis alérgica granulomatosa con eosinofilia, cuyo desenlace puede ser fatal.

En el momento actual, existen muy pocos consensos o recomendaciones para la práctica clínica donde se hayan integrado la utilización de los antagonistas de los leucotrienos; y, en los que sí se han incluido, consideran la necesidad de realizar más estudios clínicos (especialmente, comparativos frente a los tratamientos de referencia y efectos secundarios a largo plazo) para establecer su papel en el tratamiento del asma⁽⁴¹⁾.

4.1.2.2. Tratamiento de las agudizaciones⁽⁴²⁾

Los criterios que definen la agudización o exacerbación asmática son el empeoramiento progresivo, en un plazo breve de tiempo, de alguno o todos los síntomas

relacionados con el asma (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) y la disminución del flujo aéreo espiratorio.

La actuación inicial ante cualquier paciente que presenta una agudización asmática debe ser la evaluación de la gravedad de la crisis con los criterios expuestos en la Tabla 2 del punto 3.1.1. de éste capítulo. La medición del flujo espiratorio máximo (FEM o PEF) constituye el elemento fundamental en la valoración de la gravedad de la crisis, y debe ser una práctica habitual en el manejo terapéutico de la agudización asmática.

En las agudizaciones leves deben administrarse β_2 -agonistas de acción corta por vía inhalatoria, hasta tres dosis en una hora. Si los síntomas disminuyen de forma mantenida durante cuatro horas y el PEF es mayor del 80% (del valor teórico o del mejor registro del paciente) la respuesta se considerará buena; en este caso se continuará con β_2 -agonistas de acción corta cada 3-4 horas durante 1 ó 2 días. Si los síntomas disminuyen inicialmente pero reaparecen en menos de 3 horas y el PEF es del 60-80% del valor teórico, la respuesta se considerará incompleta; habrá que mantener el tratamiento con β_2 -agonistas y añadir corticoides por vía oral. Si tras el tratamiento inicial persisten los síntomas y el PEF es menor del 60% del valor teórico, ante el posible mal pronóstico del paciente habrá que repetir la administración de β_2 -agonistas, dar corticoides por vía oral y trasladar al enfermo al hospital. El uso de corticoides sistémicos en el inicio de la exacerbación reduce los ingresos hospitalarios y las recaídas⁽¹³⁾.

En la Figura 2 se esquematiza el tratamiento hospitalario de las reagudizaciones. Muchos de estos pacientes necesitarán oxígeno suplementario: los que tengan una PEF inicial inferior al 70% del valor teórico o inferior a 300 l/min, o los que tengan una saturación de oxígeno (SaO_2) menor de 92%. El oxígeno se administrará preferentemente mediante mascarilla facial tipo Venturi a concentraciones superiores al 35%. También interesa que haya un mínimo consumo de oxígeno por lo que habrá que intentar que el paciente esté tranquilo.

La administración de un ciclo corto de corticosteroides por vía sistémica después de una exacerbación aguda reduce el número de recaídas y disminuye el uso de β_2 -agonistas, sin un aparente aumento de efectos secundarios⁽¹³⁾.

La utilización de β_2 -agonistas por vía parenteral en el ataque agudo se asocia a un mayor número de

efectos secundarios y existe controversia sobre su mayor eficacia con respecto a la vía inhalatoria 14.

Sólo la presencia de fiebre y esputo purulento justifica la utilización empírica de antibióticos durante una crisis asmática; en estos casos habrá que intentar identificar el germen y valorar su repercusión con un hemograma y una radiografía de tórax.

Los mucolíticos no han demostrado un efecto beneficioso e incluso podrían producir tos u obstrucción bronquial en agudizaciones graves.

No deben emplearse sedantes por su efecto depresor sobre el centro respiratorio.

4.1.3. Educación del paciente

Un porcentaje importante de pacientes correctamente diagnosticados de asma y con un tratamiento adecuado no controlan la enfermedad. La causa más importante de que esto ocurra es la falta de cumplimiento terapéutico.

La única estrategia útil conocida para mejorar el cumplimiento es la educación del paciente y la familia en los siguientes aspectos:

- a) La naturaleza de la enfermedad y sus manifestaciones.
- b) Los fundamentos del tratamiento, la forma correcta de su utilización y sus efectos secundarios.
- c) Estrategias para evitar los desencadenantes de las crisis asmáticas.
- c) Criterios para detectar cambios en la evolución de la enfermedad y planes terapéuticos para afrontarlos.

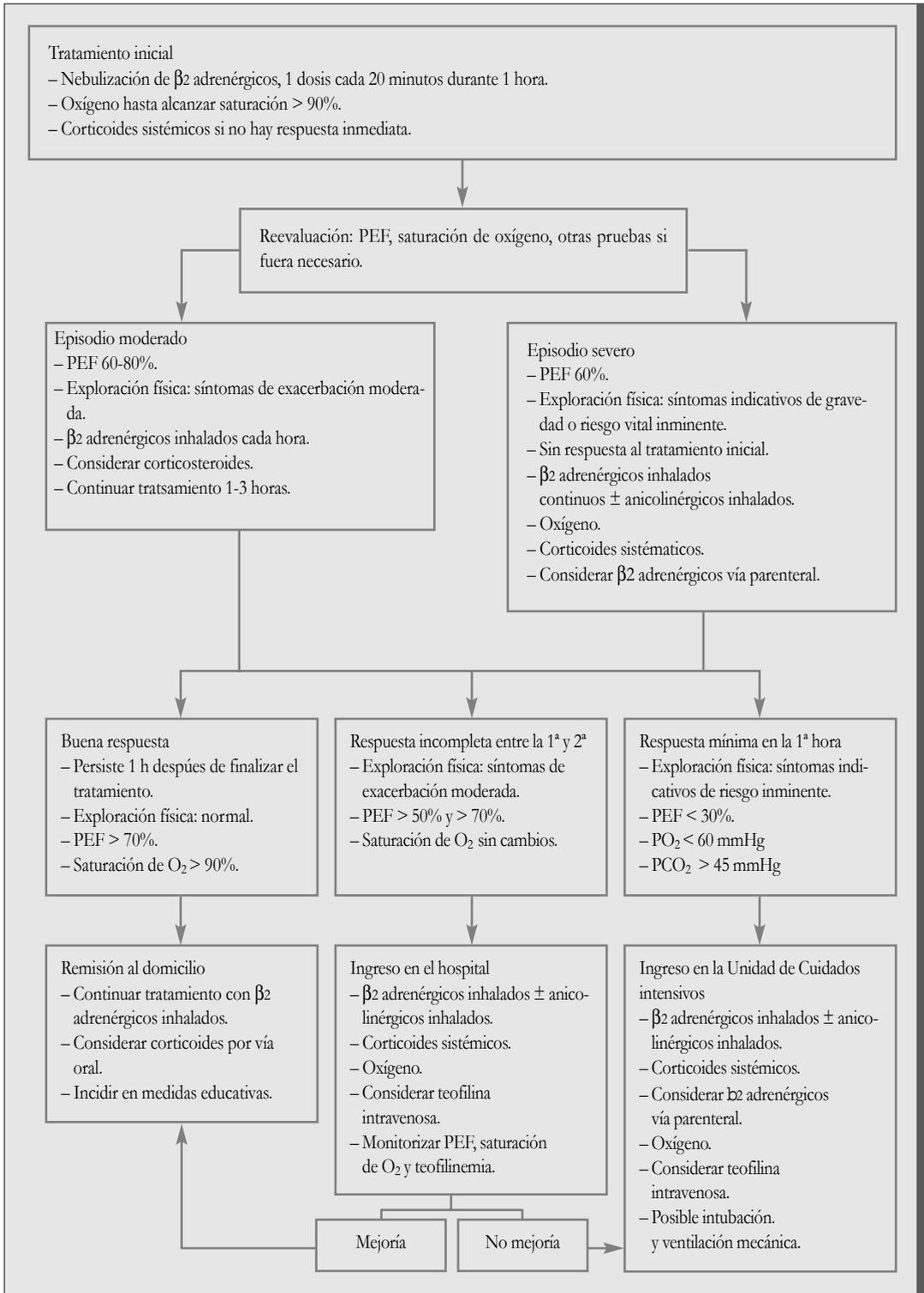
4.2. Tratamiento de la Enfermedad

Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)^(43,44)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la de mayor prevalencia e impacto socio-económico de todas las enfermedades respiratorias. Tal es su alcance que, bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud y The National Heart, Lung and Blood Institute, se ha formado un grupo de trabajo: Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)^(45,46,47) para, como ya se hizo con el asma, elaborar nuevas guías para el tratamiento de la EPOC basadas en la evidencia científica disponible.

El objetivo primordial de la GOLD es concienciar al personal sanitario y a la sociedad en general, de la im-

Figura 2. Tratamiento del asma agudo en el hospital.



portancia de la carga sanitaria que representa la EPOC. Se pretende que las Guías desarrolladas puedan ser de aplicación universal y que las recomendaciones sean lo bastante flexibles para que puedan adaptarse a las diferentes culturas y sistemas sanitarios.

La propia Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), al acorde de estas iniciativas de consenso, ha elaborado periódicamente recomendaciones específicas para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC⁽⁴⁸⁾.

4.2.1. Tratamiento del paciente estable

4.2.1.1. Objetivos

1. Reducir o prevenir la obstrucción del flujo aéreo.
2. Frenar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la función pulmonar.
3. Mejorar la calidad de vida y reducir los síntomas.
4. Prevenir o corregir las complicaciones secundarias.
5. Incrementar la supervivencia manteniendo la calidad de vida.

4.2.1.2. Medidas generales

- *Dejar de fumar*: medida prioritaria en el cuidado de los pacientes con EPOC, siendo la más importante en todos los estadios y grados de la enfermedad.
- *Fomentar el ejercicio físico*.
- *Rehabilitación pulmonar*: consiste en un programa estructurado de educación, ejercicios y fisioterapia que ha demostrado, en ensayos clínicos controlados, mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en los pacientes con EPOC.
- *Oxígeno*: en los pacientes que presentan hipoxemia existe evidencia de que la oxigenoterapia a largo plazo mejora la supervivencia.
- *Mejora de la nutrición*: la desnutrición constituye un serio problema en los pacientes con EPOC. Se han realizado ensayos con anabolizantes esteroideos consiguiendo un aumento del peso magro y una mejora del funcionamiento de los músculos respiratorios, pero no existe evidencia del beneficio a largo plazo ni de su efecto sobre la mortalidad. Por otra parte es conveniente limitar los hidratos de carbono de la dieta a un 40-50%, ya que aumentan la producción de dióxido de carbono.
- *Vacunación*: la vacunación antigripal está bastante documentada y se recomienda para todos los pacientes

con EPOC⁽⁵⁰⁾. Existe controversia sobre la vacunación antineumocócica. Aunque en base a distintos metaanálisis que demostraban sus beneficios, en algunas guías se ha recomendado su uso en todos los pacientes con EPOC, recientemente ha surgido la polémica con un meta-análisis⁽⁵¹⁾ que concluía que cuando se estudian ensayos prospectivos randomizados la vacuna contra el *Streptococo pneumoniae* no demuestra efectividad.

4.2.1.3. Medidas sustitutivas

Tratamiento con alfa-1-antitripsina: estudios no controlados han puesto de manifiesto que el uso de alfa-1-antitripsina purificada puede ser de interés en pacientes con fenotipo homocigoto PiZZ que cursan con enfisema pulmonar y títulos de alfa-1-antitripsina séricos bajos. Las evidencias científicas que apoyan la utilidad de este tratamiento todavía son insuficientes y su coste económico es muy elevado, por lo que no puede recomendarse su empleo generalizado en todos los pacientes.

Técnicas quirúrgicas

- *Trasplante pulmonar*: lo veremos en el apartado 5.3 de este capítulo.
- *Cirugía de reducción de volumen pulmonar*: este procedimiento se ha descrito recientemente, por lo que debe considerarse una técnica en fase de desarrollo, cuyo impacto real sobre la supervivencia todavía se desconoce, así como sus indicaciones y contraindicaciones específicas.

4.2.1.4. Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores

Agonistas β_2 adrenérgicos: estimulan los receptores bronquiales relajando la musculatura lisa bronquial. Se pueden administrar por vía oral, parenteral o inhalatoria siendo ésta última la de elección. Por su rapidez de acción (15-20 min), los agonistas β_2 de acción corta constituyen el tratamiento de elección en situaciones agudas, por lo que se recomienda su empleo a demanda en pacientes con EPOC estable cuando, de forma circunstancial, exista deterioro sintomático. En la actualidad también se dispone de agonistas β_2 acción prolongada (salmeterol y formoterol), cuyo efecto tiene una duración de unas 12 h. pudiendo mejorar el cumplimiento por parte del paciente, por lo que se consi-

dera indicado su empleo en pacientes con síntomas persistentes, ya sea en monoterapia o asociados a bromuro de ipratropio.

Anticolinérgicos: bromuro de ipratropio por vía inhalatoria. Comienzo de acción más lento que los β_2 adrenérgicos de acción corta y duración de 4-8 horas. Hay quién los propone de primera elección, sobre todo en ancianos. No produce tolerancia ni efectos secundarios importantes. Ensayos clínicos recientes han demostrado buenos resultados con anticolinérgicos de acción prolongada como el bromuro de tiotropio (vía inhalatoria y una administración al día), todavía no comercializado y sin suficiente información que avale su eficacia en el tratamiento del paciente con EPOC estable.

No existe una clara evidencia de cual es el tratamiento de primera elección: anticolinérgico, β_2 adrenérgico o combinación de ambos.

Metilxantinas: la teofilina además del efecto broncodilatador, estimula el centro respiratorio y mejora el funcionalismo de la musculatura respiratoria. Parece que tiene también cierta acción antiinflamatoria. Su empleo en el tratamiento de la EPOC es controvertido. Los principales argumentos en contra de su uso se basan en que su acción broncodilatadora es débil y el riesgo de efectos secundarios es elevado. Durante su uso se deben monitorizar los niveles plasmáticos. Se recomienda emplear dosis que proporcionen una concentración plasmática de 8-15 $\mu\text{g/ml}$. Algunos pacientes necesitan concentraciones más altas (16-20 $\mu\text{g/ml}$), pero entonces deben vigilarse más estrechamente los efectos secundarios. El efecto antiinflamatorio se manifiesta con concentraciones plasmáticas más bajas (5-10 $\mu\text{g/ml}$).

Un reciente ensayo randomizado⁽⁵²⁾ mostró que la combinación de salmeterol (β_2 adrenérgico de acción larga) y teofilina mejora de manera estadísticamente significativa las medidas objetivas de la función pulmonar y las subjetivas (disnea, satisfacción del paciente) comparadas con el tratamiento de cada uno de los fármacos por separado.

Corticoides:

Existe controversia en su utilización por vía inhalatoria para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. Actualmente, se dispone de datos de grandes series controladas en las que se ha evaluado la eficacia clínica de glucocorticoides inhalados en la EPOC^(53, 54, 55). Los resultados de estos estudios indican que éstos pueden tener cierta utilidad en el trata-

miento del paciente con EPOC grave, dado que disminuyen el número de exacerbaciones y mejoran los síntomas, pero su escasa eficacia en la prevención del deterioro funcional y la elevada incidencia de efectos secundarios no hace aconsejable su uso prolongado en el paciente con enfermedad estable.

Por tanto, los corticoides inhalados a dosis bajas deberían reservarse a los pacientes con EPOC moderada a severa y con frecuentes exacerbaciones⁽⁵⁶⁾.

El principal efecto secundario de los corticoides inhalados, a parte de los que se puedan derivar de su absorción sistémica, es la candidiasis orofaríngea, que puede minimizarse con la utilización de cámaras espaciadoras y con enjuagues orales con agua bicarbonatada tras la inhalación.

El tratamiento escalonado dependiendo de la sintomatología del paciente se resume en la Tabla 14.

Mucolíticos. la fisioterapia y la hidratación son los mecanismos más útiles para favorecer la expectoración. La GOLD no recomienda el uso de mucolíticos de forma rutinaria. Sin embargo, un reciente meta-análisis sobre el uso de la N-acetilcisteína en la EPOC estable^(57,58) demuestra que ésta beneficia a los pacientes sin provocar ningún efecto adverso. La N-acetilcisteína, que es ampliamente prescrita en varios lugares de Europa pero no en el ámbito anglosajón, utilizada durante al menos 2 meses reduce el número y la severidad de las exacerbaciones.

Antioxidantes: los síntomas de la bronquitis crónica pueden ser inferiores en las personas que incorporan a su dieta cantidades importantes de β -carotenos, vitaminas C y E y grasas polinsaturadas. Sin embargo, suplementos de vitamina E y β -carotenos no han mostrado beneficios en estudios prospectivos. La N-acetilcisteína podría reducir las exacerbaciones por sus propiedades antioxidantes, más que por su acción mucolítica.

Estimulantes respiratorios: las evidencias disponibles en la actualidad indican que el empleo de estimulantes respiratorios es poco eficaz en el tratamiento del paciente con EPOC estable, por lo que no se recomienda su uso.

En la Tabla 15 se exponen las recomendaciones preliminares de la GOLD sobre el tratamiento farmacológico de la EPOC estable.

Tabla 14. Tratamiento escalonado de la EPOC.

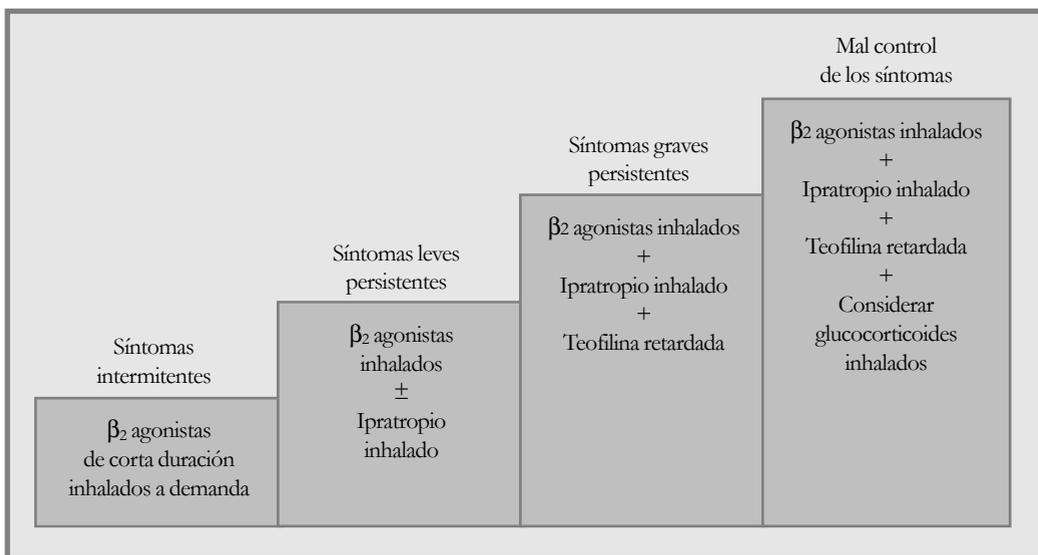


Tabla 15. Recomendaciones preliminares para el tratamiento e la EPOC (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD))

Intervención	Recomendación
Dejar de fumar	Es la única intervención comprobada que afecta a largo plazo a la función pulmonar.
Broncodilatadores	Por vía inhalatoria, regularmente o según necesidad, dependiendo de los síntomas. β_2 agonistas o anticolinérgicos solos o combinados. Está aumentando la evidencia del papel de los β_2 agonistas de acción larga o de los anticolinérgicos como terapia de mantenimiento. Las xantinas son una opción de segunda línea.
Corticoides inhalados	Evidencia como terapia de segunda línea, pero no como efectivos a largo plazo sobre la función pulmonar.
Corticoides orales	Tratamiento de la exacerbación aguda.
Mucolíticos, antibióticos, antitusivos	No recomendados para el tratamiento de rutina.

4.2.2. Tratamiento de las exacerbaciones^(59, 60, 61, 62)

Los pacientes con EPOC a lo largo de su evolución presentan reagudizaciones o exacerbaciones de la enfermedad. Se considera exacerbación de la EPOC la aparición de un deterioro en la situación clínica del paciente, que curse con aumento de la expectoración, es-

puto purulento, aumento de la disnea, o cualquier combinación de estos tres síntomas. Son generalmente leves, lo que permite su tratamiento ambulatorio, aunque a veces pueden ser graves y requerir hospitalización.

Entre un 50 y un 75% de las exacerbaciones de la EPOC son de causa infecciosa. En algo más de la mitad de éstas el agente etiológico es bacteriano, princi-

palmente *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Moraxella catarrhalis*. El resto de agudizaciones infecciosas es causado por virus, *Chlamydia pneumoniae* o, excepcionalmente, por otros microorganismos. En el paciente con EPOC grave con una exacerbación que requiere ventilación asistida, la infección puede ser causada por un bacilo gramnegativo. En los casos en los que la etiología no es infecciosa el factor precipitante está mal definido y podría guardar relación con la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos.

En la Tabla 16 se resume el tratamiento farmacológico de la exacerbaciones.

Tratamiento broncodilatador: deberá optimizarse el tratamiento por vía inhalatoria. Para ello es aconsejable el empleo de broncodilatadores de acción rápida a dosis elevadas. Los agonistas- β_2 se usarán con cautela en los pacientes con antecedentes de cardiopatía. La utilización de teofilina en el tratamiento de las exacerbaciones también está en controversia por idénticas ra-

zones a las argumentadas en el tratamiento de la EPOC estable. Sin embargo, controlando los niveles plasmáticos y vigilando la aparición de toxicidad, se puede emplear en aquellos pacientes que no responden a dosis máximas de los otros broncodilatadores.

Tratamiento antibiótico⁽⁶³⁾: la utilización de antibióticos será recomendable sólo en las agudizaciones que se presenten con dos o más criterios de exacerbación: aumento de la expectoración, purulencia del esputo y/o aumento de la disnea. Sólo en las exacerbaciones de estas características tiene utilidad demostrada la terapia antibiótica, siendo más eficaz cuando mayor es la gravedad del proceso. Para la elección del antibiótico se considerarán los patrones de resistencia bacteriana de cada zona. En nuestro país la existencia de cepas resistentes hace aconsejable la utilización de amoxicilina con ácido clavulánico o de cefalosporinas de segunda generación. En la EPOC grave la elección del antibiótico debe realizarse considerando que es posible que la agudización esté causada por bacilos gramnegativos.

Tabla 16. Tratamiento de las exacerbaciones.

Reagudizaciones leves (co)	Optimizar el tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria: Añadir broncodilatador inhalado (agonista- β_2 de acción corta/anticolinérgico) o aumentar la dosis si ya llevaba. Antibioticoterapia, si dos o más criterios de exacerbación están presentes Valorar la evolución a las 48-72 horas.
Reagudizaciones moderadas	Optimizar el tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria: Combinar anticolinérgico + agonista- β_2 de acción corta a dosis altas Antibioticoterapia, si dos o más criterios de exacerbación están presentes Considerar la administración de glucocorticoides si el cuadro cursa con broncoespasmo. Valorar la evolución a las 48-72 horas.
Reagudizaciones graves	Optimizar el tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria: Combinar anticolinérgico y agonista- β_2 de acción corta a dosis altas Considerar el empleo de nebulizador. Antibioticoterapia Glucocorticoides por vía sistémica. Considerar la administración de metilxantinas. Oxigenoterapia, cuando el paciente presente insuficiencia respiratoria Diuréticos, si el paciente presenta insuficiencia cardíaca derecha. Valorar el ingreso hospitalario cuando no se obtenga mejoría en las 12 h. inmediatas. Considerar la ventilación mecánica, cuando la exacerbación curse con: – Deterioro gasométrico persistente. – Disminución del nivel de conciencia o confusión.

Glucocorticoides: en la EPOC leve-moderada no es necesaria la utilización de corticoides para tratar las exacerbaciones, aunque no se interrumpirá su administración si el paciente recibía glucocorticoides inhalados en su tratamiento de base. Sin embargo, cuando la exacerbación se acompañe de broncospasmo o se trate de un episodio agudo que requiera hospitalización, se administrará un ciclo de dos semanas de corticoides por vía sistémica, utilizando la vía intravenosa durante las primeras 72 h⁽⁶⁴⁾.

Otros: no existe evidencia de la utilidad de los mucolíticos en las reagudizaciones y tampoco es conveniente utilizar percusión mecánica en esta fase del proceso. Los diuréticos pueden mejorar la función ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Se debe mantener una saturación de oxígeno próxima al 90% por lo que habitualmente se requiere oxigenoterapia suplementaria. En casos de exacerbaciones más severas en las que las medidas anteriores no sean suficientes, la ventilación no invasiva sirve en ocasiones para evitar la intubación traqueal.

4.3. Tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria⁽⁶⁵⁾

La hipertensión pulmonar primaria (HPP) es un síndrome caracterizado por una elevación persistente de la presión arterial pulmonar y de la resistencia vascular sin una causa demostrable. Es una enfermedad progresiva y las remisiones espontáneas son escasas.

Vasodilatadores

La terapia con vasodilatadores en la HPP está basada en la observación de que la vasoconstricción es un rasgo destacado en esta enfermedad. No es posible predecir, basándose en sus características demográficas o hemodinámicas, qué tipo de pacientes van a responder a la terapia vasodilatadora. Sin embargo, la respuesta inicial a la administración del vasodilatador identifica de forma precisa a los pacientes que tienen probabilidades de responder al tratamiento oral a largo plazo, por lo que es necesario evaluar la reactividad vascular pulmonar durante el estudio hemodinámico inicial. Los fármacos más adecuados para evaluar la respuesta aguda son vasodilatadores potentes y de vida media corta como el óxido nítrico, el epoprostenol (prostaciclina) y la adenosina.

La respuesta vascular pulmonar a la administración

intravenosa de epoprostenol o adenosina es similar a la del óxido nítrico inhalado.

Los pacientes que experimentan una reducción en la presión de la arterial pulmonar acompañada por un aumento en el volumen/minuto cardíaco y escasos cambios en la presión sistémica o en la saturación oxígeno arterial tienen probabilidades de presentar una mejoría hemodinámica y sintomática sostenida así como una mayor supervivencia.

Los fármacos más ampliamente utilizados para el tratamiento a largo plazo son los bloqueantes de los canales de calcio nifedipina y diltiazem, los cuales producen una mejoría sostenida en el 25-30 % de los pacientes. Aunque los requerimientos de la dosificación y la tolerancia varían considerablemente, en general se requieren dosis más altas que las utilizadas para tratar la hipertensión sistémica o la cardiopatía isquémica. Las experiencias con el verapamil han sido desalentadoras, en parte debido a sus efectos inotrópicos negativos. En contraste con los importantes beneficios observados en pacientes con enfermedad vascular, los efectos de los inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina (IECA) parecen ser escasos en la hipertensión pulmonar primaria, al menos en la forma aguda.

La observación de que el epoprostenol producía efectos hemodinámicos agudos en una importante proporción de pacientes condujo a su utilización en el tratamiento a largo plazo. Debido a su corta vida media y a que se inactiva con el bajo pH del estómago, se tiene que administrar en perfusión intravenosa. El medicamento es infundido con una bomba de infusión portátil conectada a un catéter venoso central permanente.

Diversos estudios muestran que el tratamiento a largo plazo con el epoprostenol en perfusión intravenosa continua, mejora la tolerancia al ejercicio, las variables hemodinámicas y la supervivencia en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria⁽⁶⁶⁾, incluso en pacientes que tienen una escasa o ninguna respuesta a la infusión aguda. Otras propiedades del medicamento distintas de su acción vasodilatadora, entre las que se encuentra la inhibición de la agregación plaquetaria en el endotelio vascular, pudieran ser las causantes de estos efectos a largo plazo. Por esta razón, a diferencia de los vasodilatadores orales, los cuales no deben ser utilizados sin tener evidencia de la respuesta vascular de cada paciente a la administración de una dosis de prueba, el tratamiento con epoprostenol puede ser iniciado sin ensayo previo.

Sin embargo, el tratamiento con prostaciclina pre-

sentados dos inconvenientes: la aparición de tolerancia, por la cual algunos pacientes requieren un aumento progresivo de la dosis y los problemas derivados de la utilización de un catéter venoso central. Esto ha estimulado la búsqueda de otros vasodilatadores de eficacia comparable, menor coste y más fácil administración.

El iloprost es un análogo químicamente estable de la prostaciclina que presenta una mayor vida media (30 min) y puede ser administrado por vía inhalatoria. El tratamiento a largo plazo con iloprost en aerosol⁽⁶⁷⁾ ofrece buenos resultados en la capacidad de esfuerzo y en la hemodinámica pulmonar en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria (HPP). Se están llevando a cabo más estudios para dilucidar el efecto del tratamiento inhalado sobre la supervivencia. El bosentan, un antagonista del receptor de la endotelina que se puede administrar por vía oral es otro de los agentes vasodilatadores en estudio⁽⁶⁸⁾.

Anticoagulantes

La presencia de agresión endotelial en el lecho vascular pulmonar, en conjunción con el bajo gasto cardíaco, facilita en estos pacientes el desarrollo de trombosis pulmonar: algunos estudios realizados sugieren que la anticoagulación aumenta la supervivencia. Acenocumarol o warfarina, son los anticoagulantes de elección, cuya dosis debe ser ajustada para alcanzar un INR próximo a 2.

Trasplante Pulmonar

La hipertensión pulmonar primaria es una de las principales indicaciones para el trasplante cardio-pulmonar (25.4% de los totales). La disponibilidad limitada de corazones hace que el trasplante de pulmón sea particularmente atractivo, pues el tiempo de espera para éste es aproximadamente la mitad del de un trasplante combinado. Incluso la función ventricular derecha notablemente deprimida mejora considerablemente con el trasplante de 1 ó de 2 pulmones. Las tasas de supervivencia después de practicar ambos procedimientos son similares.

La tasa de mortalidad después de un trasplante pulmonar en pacientes con HPP es significativamente más alta que la de pacientes que presentan otras patologías previas. La bronquiolitis obliterativa, principal complicación a largo plazo del trasplante, también se produce con mayor frecuencia en pacientes que son operados para tratar una hipertensión pulmonar primaria.

Otras medidas de apoyo

Los diuréticos son de utilidad para reducir la excesiva precarga en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha, especialmente cuando están presentes ascitis y congestión hepática. Los pacientes con hipoxemia, en reposo o inducida por ejercicio, pueden presentar una mejoría sintomática con oxígeno suplementario. Algunos investigadores apoyan el uso de glucósidos cardíacos cuando se administran bloqueantes de los canales de calcio, para contrarrestar las propiedades inotrópicas negativas de estos fármacos.

4.4. Tratamiento de la neumonía

4.4.1. Neumonía Comunitaria

Bajo el concepto de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se agrupan aquellas infecciones del parénquima pulmonar desarrolladas en el seno de la población general en ambiente extrahospitalario. Se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, aún en los países desarrollados. Sus características y etiología han evolucionado con el tiempo. La aparición de nuevos patógenos, como *Legionella pneumophila* o *Chlamydia pneumoniae*, el desarrollo de resistencias y el aumento de la incidencia en pacientes de edad avanzada con enfermedades asociadas y en inmunodeprimidos, condicionan una constante adaptación de los protocolos clínicos y terapéuticos reflejados en los documentos de consenso de diversas sociedades científicas^(69, 70, 71, 72).

La elección del tratamiento debiera fundamentarse en los hallazgos microbiológicos, pero como esto no es posible en la mayoría de los casos, la decisión se tiene que apoyar en las manifestaciones clínicas, los factores epidemiológicos y la etiología y resistencias prevalentes en cada zona geográfica.

La Tabla 17 muestra la clasificación de los los pacientes según criterio de gravedad y las pautas de tratamiento empírico de elección que han mostrado mayor eficacia en la práctica y la investigación clínica de acuerdo con la sensibilidad de los microorganismos más probables en relación con el grupo en que se haya incluido al paciente.

Sin embargo, si se dispone de la tinción de Gram del esputo o de alguna otra prueba de diagnóstico rápido, el tratamiento debe ajustarse a los resultados de éstas. En su gran mayoría, la neumonía extrahospitalaria puede ser tratada de forma ambulatoria, precisando hospitalización (Tabla 18) en menos del 10%.

Tabla 17. Tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad.

Grupo de inclusión	Microorganismos más frecuentes	Tratamiento antimicrobiano empírico	Duración
GRUPO 1 Neumonía no grave, sin riesgo de etiología no habitual	Streptococcus pneumoniae Mycoplasma pneumoniae Chlamydia spp. Coxiella burnetii Legionella pneumophila	Síndrome típico: amoxicilina o cefalosporina de segunda generación oral ^a . Síndrome atípico: macrólidos o tetraciclinas si sospecha de Coxiella burnetii o Chlamydia psittaci.	8 días 14 días (5 si azitromicina)
GRUPO 2 Neumonía no grave, con riesgo de etiología no habitual.		Amoxicilina-clavulánico o cefalosporina de segunda generación oral ^a . Ante sospecha razonada de etiología atípica, asociar macrólido oral.	8-10 días 15-20 días
GRUPO 3 Neumonía grave, sin riesgo de etiología no habitual	Streptococcus pneumoniae Legionella pneumophila Chlamydia spp. Haemophilus influenzae Enterobacterias Staphylococcus aureus Anaerobios	Cefalosporina de tercera generación: o amoxicilina-clavulánico por vía intravenosa ^a . Ante sospecha razonada de etiología atípica, asociar macrólido intravenoso. Pasar a vía oral cuando el paciente esté apirético.	8-10 días 20 días
GRUPO 4 Neumonía grave, con riesgo de etiología no habitual		Cefalosporina de tercera generación: o amoxicilina-clavulánico ^a por vía intravenosa asociada siempre a macrólido intravenoso.	8-10 días 20 días
GRUPO 5 Neumonía de presentación inicial muy grave	Streptococcus pneumoniae Legionella pneumophila Staphylococcus aureus, Bacilos gramnegativos: Enterobacter spp. Acinetobacter spp. Pseudomonas aeruginosa	Combinación por vía intravenosa de cefalosporina de tercera generación ^a + Macrólidos + Rifampicina Si riesgo de Pseudomonas aeruginosa: β -lactámico antipseudomonas ^b + fluoroquinona antipseudomonas ^c o β -lactámico antipseudomonas ^{a,b} + aminoglucósido + macrólido o fluoroquinona antipseudomonas ^c	8-10 días 20 días 5-6 días

- Criterios de gravedad de las NAC: inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica <90 o presión arterial diastólica <60 mm Hg). Desorientación o estupor. Taquipnea (frecuencia respiratoria >30/min). Afectación multilobar. Derrame pleural significativo. Insuficiencia renal aguda. Leucocitosis o leucopenia severa (>20.000 ó <4.000). Anemia. Hipoalbuminemia. Bacteriemia o afectación metastásica. Insuficiencia respiratoria severa
- Factores de riesgo para etiología no habitual: senilidad. Patologías crónicas debilitantes asociadas: EPOC, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, alcoholismo, diversos tipos de inmunodepresión parcial (incluyendo VIH+ conocido sin sida). Falta aparente de respuesta a un tratamiento antibiótico empírico correcto (pasadas 48-72 h). Presencia de signos radiológicos indicativos de patógeno no habitual. Sospecha de aspiración.
- Presentación inicial muy grave. Insuficiencia respiratoria que obliga a ventilación. Shock. Fracaso renal que obliga a diálisis. Coagulación intravascular diseminada. Meningitis. Coma.

^a En caso de alergia a la penicilina una alternativa sería una nueva quinolona con actividad frente a grampositivos (levofloxacina o moxifloxacina).

^b No es aconsejable la ceftazidima por su escasa actividad frente a cepas de neumococo resistente a la penicilina.

^c Ciprofloxacina.

Tabla 18. Criterios de ingreso hospitalario de pacientes con NAC.

- Senilidad.
- Existencia de enfermedad crónica debilitante.
- Enfermedades subyacentes: EPOC, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, hepatopatía crónica, alcoholismo crónico o malnutrición, inmunosupresión, esplenectomía.
- Neumonía complicada o con criterios de gravedad (clínicos, radiológicos o analíticos).
- Sospecha de aspiración.
- Presencia de signos radiológicos indicativos de patógeno no habitual (cavitación pulmonar).
- Ausencia de respuesta a un tratamiento empírico correcto.
- Sospecha de mal cumplimiento (problemas sociales y/o psiquiátricos)
- Sospecha de neumonía por Legionella.

En los últimos años se ha producido un aumento de resistencias a antibióticos de los patógenos implicados como causa más frecuente de NAC. En el caso concreto del neumococo se ha constatado una progresiva pérdida de sensibilidad hacia la penicilina y otros betalactámicos. Si bien es posible que existan diferencias regionales, hoy día parece claro que este fenómeno afecta de modo especial a toda España. Afortunadamente, la gran mayoría de cepas son parcialmente sensibles a la penicilina (CIM < 2 µg/ml), con lo que es posible emplear dicho antibiótico aunque a dosis más elevadas. También es preocupante la progresiva pérdida de sensibilidad a los macrólidos⁽⁷³⁾, que en algunas zonas se acerca al 20%, que ha evolucionado de modo paralelo al uso masivo de macrólidos en la comunidad. Finalmente, el porcentaje de Haemophilus influenzae productores de betalactamasas es ya mayoritario, lo que desaconseja el empleo de ampicilina o amoxicilina cuando se sospeche la presencia de dicha etiología.

En general, si la respuesta es favorable, la defervescencia se presenta dentro de las primeras 72 horas de tratamiento. No es recomendable realizar cambios en la antibioterapia durante este periodo, excepto en caso de que el paciente empeore o los resultados mi-

crobiológicos lo justifiquen. Si no mejora deben considerarse las siguientes posibilidades: a) neumonía por bacterias habituales pero con resistencia a los antibióticos prescritos o neumonía por bacterias no habituales; b) otros tipos de infección pulmonar: tuberculosis, Pneumocystis carinii, otros oportunistas (p. ej., Nocardia y Aspergillus); c) desarrollo de una complicación supurada local (empiema) o a distancia (artritis, meningitis); d) sobreinfección nosocomial (pulmonar o de otro foco); e) presencia de absceso; f) fiebre en relación con el tratamiento (flebitis); g) enfermedad no infecciosa (neoplasia bronquial o metastásica, alveolitis alérgica, hemorragia pulmonar, neumonitis por fármacos); h) incumplimiento terapéutico.

4.4.2. Neumonía nosocomial^(74,75)

La neumonía intrahospitalaria o nosocomial (NN) se define como aquella neumonía que se presenta a partir de las 48-72 h del ingreso hospitalario previa exclusión de que la infección pulmonar no estuviera presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso. Si bien no es la infección nosocomial más frecuente, lugar que ocupa la infección urinaria, sí es la que comporta mayores morbilidad y mortalidad, determinando que los pacientes que la presentan vean prolongada su estancia hospitalaria.

4.4.2.1. Tratamiento antibiótico empírico

En muchas ocasiones el tratamiento antibiótico deberá administrarse inicialmente de forma empírica lo más precozmente posible, dada la elevada mortalidad que puede comportar la neumonía, especialmente si la antibioterapia es inadecuada. La elección del tratamiento empírico se efectuará teniendo en cuenta diversos factores: la flora bacteriana propia del hospital, con sus particulares resistencias antibióticas; la antibioterapia previa y los factores inherentes al huésped predisponentes a uno u otro tipo de microorganismo. Además, si la infección se ha adquirido en una UCI hay dos elementos que dificultan la elección del antibiótico: por un lado el posible alto grado de resistencia de los gérmenes, especialmente en pacientes que han recibido antibióticos y, por otro, el que en muchos casos la neumonía es polimicrobiana. En cualquier caso, el tratamiento empírico deberá ajustarse a los resultados microbiológicos, cuando se disponga de ellos.

En la elección del tratamiento empírico es aconsejable clasificar diferentes grupos de pacientes según tres criterios clínicos: gravedad, presencia o ausencia de factores de riesgo y duración de la hospitalización o periodo de tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el inicio de la neumonía.

Según estos criterios pueden establecerse tres grupos de pacientes, cada uno de los cuales tendrá su propio régimen terapéutico, dependiendo de los patógenos causales más frecuentes en cada grupo (Tabla 19).

4.4.2.2. Duración de la terapia antibiótica

La duración de la terapia antibiótica deberá individualizarse en cada caso, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la rapidez de la respuesta clínica y del microorganismo causal. Si el patógeno causal es *S. aureus* metilicilín-sensible o *Haemophilus influenzae*, una duración de 7-10 días puede ser suficiente.

En los casos en que la neumonía sea multilobar, existan malnutrición, mal estado general o neumonía necrosante por BGN o cavitación radiológica y también en aquellos casos en que el germen causal sea *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp (asociados a tasas altas de fracasos del tratamiento, recurrencias, mortalidad y aparición de resistencias)⁽⁹⁾, se aconseja un mínimo de 14-21 días de tratamiento.

El cambio de vía intravenosa a vía oral puede ser apropiado en aquellos casos en que el organismo sea susceptible *in vitro* al antibiótico que debe administrarse por vía oral, la mejoría clínica sea evidente, y pueda asegurarse una absorción oral adecuada.

El tratamiento de la neumonía intrahospitalaria comprende, además de la antibioterapia, las medidas de soporte cardiocirculatorio y el control de las posibles complicaciones sistémicas como el déficit nutricional, la inestabilidad hemodinámica, la insuficiencia renal y la coagulación intravascular diseminada.

Debemos tener en cuenta que la mejoría clínica no suele evidenciarse hasta las primeras 48-72 h, por lo que no será recomendable durante este periodo efectuar cambios en la antibioterapia, exceptuando aquellos casos en que el deterioro sea muy progresivo o bien los primeros resultados microbiológicos nos indiquen la necesidad de modificarla.

Si a partir de las 72 h del inicio del tratamiento antibiótico no se objetiva una mejoría clínica, con persistencia de fiebre o deterioro del estado general, debere-

mos plantearnos varias posibilidades que podrán justificar esta falta de respuesta. La primera es que se trate de un proceso no infeccioso que asemeje una neumonía: embolia pulmonar con infarto subsiguiente, neumonitis química secundaria a aspiración, insuficiencia cardíaca congestiva, atelectasia y hemorragia pulmonar entre otros. También puede deberse a que el propio germen causante de la neumonía sea resistente al antibiótico empírico administrado, o bien que se haya hecho resistente en el curso del tratamiento, como puede ocurrir en el caso de *P. Aeruginosa* cuando se administra monoterapia antibiótica. Otra razón es que el origen de la neumonía no sea bacteriano sino vírico (virus respiratorio sincitial o influenza) o fúngico (*Aspergillus* spp).

4.5. Tratamiento de la tuberculosis^(77,78,79,80)

El tratamiento antituberculoso tiene que cumplir una serie de requisitos imprescindibles. En primer lugar, dado que existe cierto riesgo de que *Mycobacterium* (*M*) tuberculosis se haga espontáneamente resistente a cualquiera de los fármacos utilizados, será necesaria la combinación de al menos dos fármacos para reducir este riesgo. En segundo lugar, debido a que *M. tuberculosis* requiere mucho tiempo para multiplicarse, con largos periodos de inactividad metabólica intracelular, el tratamiento antibiótico deberá ser siempre muy prolongado. Por último, debe considerarse que la respuesta inmunitaria del huésped es esencial en el control de la infección, por lo que el tratamiento debería modificarse según la enfermedad de base del paciente.

4.5.1. Resistencias

Resistencia primaria: se denomina la observada en pacientes infectados con cepas de *M. tuberculosis* resistentes que no han recibido tratamiento previo. Refleja la transmisión de cepas que ya eran resistentes (resistencia transmitida) a partir de enfermos que han generado resistencias por tratamientos incorrectos.

Puede ser debida también a la llamada resistencia natural ocurrida por mutación cromosómica espontánea relacionada con la densidad de la población bacilar inicial, suele ser a un solo fármaco y de rara aparición. (Ej.: en un cultivo de *M. tuberculosis* aparece por mutación espontánea, un microorganismo resistente a la isoniácida por cada 106 bacilos).

Tabla 19. Tratamiento empírico de la neumonía nosocomial.

Grupo de inclusión	Microorganismos más frecuentes	Tratamiento antimicrobiano empírico
<p>GRUPO I Pacientes sin factor de riesgo con neumonía no grave o neumonía grave precoz</p>	<p>BGN entéricas (no pseudomonas)</p> <p>Enterobacter spp.^a E. coli Klebsiella spp. Proteus spp. S. marcescens H. influenzae S. aureus meticilín-sensible S. pneumoniae</p>	<p>Monoterapia con cefalosporina de segunda generación</p> <p>o</p> <p>Cefalosporina de tercera generación no antipseudomónica</p> <p>o</p> <p>Betalactámico con inhibidor de betalactamasas. Si alergia penicilina: fluoroquinolonas</p> <p>o</p> <p>Clindamicina + aztreonam</p>
<p>GRUPO II Pacientes con neumonía no grave (ya sea precoz o tardía), pero con factores de riesgo na^b</p>	<p>Los anteriores + Anaerobios</p> <p>S. aureus</p> <p>Legionella</p> <p>P. aeruginosa Acinetobacter spp.</p>	<p>Betalactámico con inhibidor betalactamasas o Antibióticos GRUPO I + Clindamicina Antibióticos GRUPO I ± vancomicina o teicoplanina</p> <p>Antibióticos GRUPO I + eritromicina ± rifampicina</p> <p>Ver grupo III Ver grupo III</p>
<p>GRUPO III Pacientes con neumonía grave masas^c (tardía), sin factores de riesgo, o aquellos con neumonía grave y factores de riesgo precoz y tardía</p>	<p>Los anteriores +</p> <p>P. aeruginosa Acinetobacter spp.</p> <p>Considerar S. Aureus meticilín-resistente si es endémico en el hospital.</p>	<p>Aminoglucósido + uno de los siguientes: Penicilina antipseudomónica + inhibidor betalactámico</p> <p>fluoroquinona antipseudomonas^d β-láctamico antipseudomonas^e Carbapenem</p> <p>± Vancomicina o teicoplanina</p>

- Criterios de gravedad de la NN: necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos; fallo respiratorio; progresión radiográfica rápida; neumonía multilobar; cavitación de un infiltrado pulmonar; evidencia de sepsis severa con hipotensión y/o disfunción de algún órgano: Shock (presión arterial sistólica < 90 mmHg, presión arterial diastólica < 60 mmHg), necesidad de fármacos vasopresores durante más de 4 h, diuresis < 20 ml/h (excepto si existe otra causa que lo justifique), insuficiencia renal aguda que requiera diálisis.
- Factores de riesgo: para los microorganismos anaerobios: cirugía abdominal reciente y aspiración masiva; el coma, el traumatismo craneoencefálico, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica y la infección gripal reciente para Staphylococcus aureus. Las hospitalizaciones prolongadas y las dosis altas de corticoides para Legionella. La estancia prolongada en UCI, los corticoides y la antibioterapia, para las neumonías producidas por Pseudomonas aeruginosa o Acinetobacter spp.
- Neumonía precoz: se presenta antes de los primeros 5 días de hospitalización.
- Neumonía tardía: se presenta a partir del quinto día después del ingreso hospitalario.

^a Si se sospecha Enterobacter spp., la cefalosporina de tercera generación deberá combinarse con otro antibiótico, por la posibilidad de inducción de betalactamasas in vivo.

^b Hasta exclusión Staphylococcus meticilín-resistente.

^c Piperacilina-tazobactam.

^d Ciprofloxacino.

^e Ceftazidima, cefoperazona o cefepima.

Resistencia secundaria o adquirida: aparece durante el tratamiento como consecuencia de estrategias terapéuticas inadecuadas o por falta de adhesión al mismo, de manera que se elimina la población sensible permitiendo la selección-multiplicación de los mutantes pre-existentes. Invalida los fármacos afectados de forma irreversible.

Se habla de resistencia cuando lo es a un solo fármaco. Se habla de multiresistencia, cuando se trata de dos o más tuberculostáticos.

4.5.2. Fármacos antituberculosos

Se clasifican en dos grupos en función de su eficacia, potencia, efecto tóxico y tolerabilidad. El primero incluye los llamados de primera línea, que son los utilizados para el tratamiento inicial de la tuberculosis. El segundo lo forman los de segunda línea o de reserva, usados para las formas de tuberculosis resistentes a los anteriores o como alternativa en situaciones clínicas aisladas.

Los fármacos de primera línea son: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomina (S).

El grupo de los de segunda línea lo forman la protionamida (Pt), cicloserina (Cs), capreomicina (Cm), clofazimina (Cf), fluorquinolonas y algunos macrólidos y rifamicinas (Tablas 20 y 21).

Se considera que existen tres tipos de poblaciones bacilares en las lesiones tuberculosas: la inmensa mayoría de

las bacterias se encuentran en fase de multiplicación y son de localización extracelular; existe otra población intracelular, relativamente inactiva en cuanto a metabolismo se refiere y, por último, una serie de microorganismos extracelulares localizados en los focos de necrosis caseosa, completamente inactivos. Sólo la rifampicina es bactericida en estos tres compartimientos, aunque las bacterias no se estén multiplicando. La isoniazida es bactericida contra los microorganismos extracelulares o intracelulares siempre que estén metabólicamente activos y se comporta como bacteriostático cuando los bacilos están en reposo. La estreptomina únicamente es bactericida frente a los microorganismos extracelulares, y la pirazinamida, sólo contra los intracelulares (su misión es acortar el tratamiento). El etambutol siempre es bacteriostático y disminuye la aparición de resistencia a otros tuberculocidas.

4.5.3. Inicio del tratamiento

Si existen hallazgos clínicos, radiológicos y/o microscópicos sugestivos de TBC, especialmente en la TBC pulmonar, se iniciará el tratamiento de manera empírica, en espera de la confirmación con los resultados del cultivo y los datos de sensibilidad.

Si la situación del enfermo lo permite, el tratamiento de la TBC pulmonar debe realizarse ambulatoriamente, siempre que sea posible asegurar el cumplimiento del tratamiento así como un aislamiento individual durante 2 semanas (tiempo en el que el esputo deja de tener capacidad infectante), usando mas-

Tabla 20. Fármacos antituberculosos.

Fármaco	Tasa de mutación	Potencia terapéutica	Margen terapéutico	Toxicidad
De primera línea				
Rifampicina	1/10 ⁸	100	2-3	Baja
Isoniazida	1/10 ⁶	100	3-4	Baja
Pirazinamida	1/10 ³	5-10	1-2	Baja
Etambutol	1/10 ⁶	3-4	1-2	Baja
Estreptomina	1/10 ⁶	30	1	Intermedia
De segunda línea				
Protionamida	1/10 ³	5	1-2	Alta
Cicloserina	1/10 ³	3-4	1	Alta
Capreomicina	1/10 ³	5-10	1	Intermedia
Ofloxacino	1/10 ⁶⁻⁸	—	—	Baja
Clofazimina	1/10 ⁴	—	—	Baja

Tabla 21. Fármacos antituberculosos.

Fármaco	Dosificación		
	Diaria	2 veces a la semana	3 veces a la semana
De primera línea			
Isoniazida (oral o im)	Niños: 10 mg/kg Adultos: 5-10 mg/kg (máx. 300 mg)	Niños: 20-70 mg/kg Adultos: 15 mg/kg (máx 900 mg)	Adultos: 15 mg/kg (máx 900 mg)
Rifampicina (oral o iv)	Niños: 10-20 mg/kg Adultos: 10 mg/kg (máx. 900 mg) <40 kg máx. 450 mg	Niños: 10-20 mg/kg Adultos: 10 mg/kg (máx. 900 mg)	Adultos: (máx 900 mg)
Pirazinamida (oral)	Niños: 20-30 mg/kg Adultos: 1,5g (<50 kg), 2 g (51-74 kg), 2,5 g (□ 75 kg)	Niños: 40-50 mg/kg Adultos: 2,5 g (<50 kg), 3 g (51-74 kg), 3,5 g (□ 75 kg)	Adultos: 2 g (<50 kg), 2,5 g (51-74 kg), 3 g (□ 75 kg)
Etambutol (oral)	Niños y adultos: 15-25 mg/kg (máx. 2,5 g)	Niños: 30-50 mg/kg Adultos: 50 mg/kg	Adultos: 30 mg/kg
Estreptomina (im o iv)	Niños: 20-30 mg/kg Adultos: 1,5 mg/kg	—	—
De segunda línea			
Protonamida* (oral)	Niños: 15-20 mg/kg Adultos: 15 mg/kg (máx. 1.000 mg) (dividido en varias dosis)	—	—
Cicloserina* (oral)	Niños: 15-20 mg/kg Adultos: 15 mg/kg (máx. 1.000 mg) (dividido en varias dosis)	—	—
Capreomicina (im o iv)	Niños: 15-30 mg/kg Adultos: 15 mg/kg (máx. 1.000 mg)	—	—
Ofloxacino (oral o iv)	Adultos: 400 mg/12 h	—	—
Levofloxacino (oral o iv)	Adultos: 500 mg/12-24 h	—	—
Clofazimina (oral)	Niños: 50-200 mg Adultos 100-300 mg	—	—
Rifabutina (oral)	Niños: 10-20 mg/kg Adultos: 5 mg/kg (máx. 300 mg)	—	Adultos: 600 mg 1 ó 2 veces al a semana.

* Medicamento extranjero.

carillas y evitando el contacto con niños y personas inmunocomprometidas. Un individuo sospechoso o conocido bacilífero tuberculoso o con TBC laríngea que precise ingreso hospitalario debe mantenerse en aislamiento respiratorio hasta que existan tres tinciones negativas de esputo consecutivas.

4.5.4. Esquemas terapéuticos recomendados

El esquema ideal no existe. El tratamiento más idóneo debería reunir los siguientes requisitos:

- Alto poder bactericida.
- Alto poder esterilizante.
- Bajo número de recidivas.
- Bajo coste.
- Buena aceptación y tolerancia.

Los límites de eficacia para cualquier régimen terapéutico, en países con cifras con menos del 5% de resistencia primaria, deben ser superiores al 97% en un seguimiento de 5 años; el que reúne casi todos los requisitos favorables para ser adoptado como básico es el de 6 meses de duración: 2 meses con R, H y Z, seguidos de 4 meses con R y H (2RHZ/4RH). Aunque provoca un discreto incremento de los efectos secundarios com-

parativamente con el de 9 meses (2RHE/7RH), se obtienen similares resultados en eficacia, toxicidad y aceptación para ambos, su coste global es inferior y es más cómodo para el paciente.

Durante la fase de inducción (dos primeros meses), este esquema es capaz de negativizar más del 80% de los cultivos.

El esquema de 6 meses debe utilizarse de rutina (Tabla 22), de preferencia con las formas farmacéuticas que incluyen R+H o R+H+Z, porque así se facilita el tratamiento y se evita la monoterapia. La preparación con tres fármacos requiere un ajuste en las dosis de Z en los enfermos de más de 60 kg de peso.

Pueden emplearse también regímenes con dosis semanales o bisemanales usando dosis altas de antituberculosos. Deben ser realizados sólo por personal muy experto y en programas controlados.

La respuesta clínica al tratamiento suele ser evidente al cabo de 2-3 semanas en la mayoría de los pacientes, si bien es posible que la mejoría radiológica se observe mucho más tarde. El tratamiento debería prolongarse hasta que el paciente deje de ser bacilífero y los cultivos se hayan negativizado, con independencia de que esto implique una prolongación del tratamiento planeado inicialmente.

Tabla 22. Tratamiento iniciales actualmente recomendados.

Tratamiento inicial en niños y adultos, y en formas pulmonares y extrapulmonares.	2RHZ/4RH
En enfermos procedentes de zonas con más del 5% de resistencias primarias: emigrantes procedentes del Tercer Mundo o de los EE.UU. ^{(1), (2)}	2RHZE/4RH (si no se confirma la resistencia primaria a H) 2RHZE/10RHE (si se confirma la resistencia primaria a H)
Situaciones especiales ⁽¹⁾ (gota, hepatopatías graves, embarazo)	2RHE/7RH
Inicial ^{(1), (2)} (VIH+ y sida)	2RHZE/7RH
Inicial ⁽¹⁾ (meningitis y tuberculomas)	2RHZE/7-10RHZ
Intermitente ⁽¹⁾	1RHZ/5R2H2 2RHZ/4R2H2 0,5RHZS/1,5R2H2Z2S2/4R2H2
Quimioprofilaxis	6H+piridoxina
Inmunodeprimidos y niños	12H+piridoxina

⁽¹⁾ Control por centro de referencia con expertos en tuberculosis.

⁽²⁾ Hacer siempre antibiograma. No retirar etambutol hasta comprobar la ausencia de resistencias.

- Los números de las pautas terapéuticas son los meses o fracciones de meses en que deben mantenerse los fármacos reseñados. H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomycinina.
- Los subíndices en las pautas intermitentes :administración 2 veces a la semana.

Quimioprofilaxis. Aunque no hay duda de que la quimioprofilaxis con isoniazida es eficaz en la prevención de la tuberculosis, el riesgo de hepatotoxicidad que comporta crea mucho debate sobre su empleo. La quimioprofilaxis antituberculosa está indicada en las personas que conviven con enfermos tuberculosos, especialmente si son bacilíferos. Particular atención debería prestarse a la quimioprofilaxis de los niños, que tienen una especial predisposición a padecer formas graves de tuberculosis. Los niños que han estado en contacto en su hogar con enfermos tuberculosos deberían recibir inmediatamente profilaxis. Los pacientes inmunodeprimidos con dermorreacción de Mantoux positiva y, en especial, los que padecen sida, así como los afectados por silicosis y enfermedades crónicas debilitantes, deben recibir profilaxis con isoniazida.

4.5.5. Efectos secundarios de los fármacos

Las toxicidades leves, sobre todo hepáticas, cutáneas o gástricas, son relativamente frecuentes y sólo en ocasiones es necesario administrar alguna medicación que modere o suprima los síntomas, hasta que se logre la adaptación del individuo. En caso de intolerancia gástrica, se puede fraccionar temporalmente la toma de la medicación.

Las formas graves con síntomas clínicos y alteraciones analíticas importantes son mucho menos frecuentes y obligan a tomar medidas de retirada temporal de los fármacos o a modificaciones definitivas del tratamiento, ya que mantener la medicación causante puede conducir a lesiones permanentes e incluso a la muerte del enfermo afectado (Tabla 23).

4.5.6. Situaciones especiales

En ocasiones, el tratamiento puede verse dificultado por la situación o enfermedad de base. En los pacientes VIH⁺ u otro tipo de inmunodepresión grave deberían emplearse siempre 4 fármacos en el tratamiento inicial. La respuesta en estos enfermos suele ser similar a la del resto de la población, pero presentan reacciones adversas con mayor frecuencia. La mayoría de los fármacos antituberculosos son seguros en el embarazo. El curso de la tuberculosis en la embarazada puede ser especialmente grave y no debería diferirse su tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal crónica no es necesario modificar la mayoría de los fármacos antituberculosos, aunque algunas de ellos se dializan y debe repetirse su

administración tras la diálisis. Los pacientes con insuficiencia hepática no parecen correr un mayor riesgo de toxicidad por isoniazida, aunque si la toxicidad se produce, puede tener graves consecuencias. La rifampicina puede ser especialmente peligrosa en estos casos. En caso de toxicidad grave hepática, deben suprimirse todos los fármacos potencialmente hepatotóxicos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida), a veces de forma definitiva. El etambutol, la estreptomycinina y las quinolonas pueden ser alternativas

4.5.7. Retratamientos

Deben diferenciarse dos situaciones prácticas frente a un enfermo tratado anteriormente:

Fracaso del tratamiento: se considera fracaso cuando la quimioterapia no logra la conversión del esputo y se mantienen al menos 2 cultivos consecutivos positivos a partir del cuarto mes, o bien reaparecen dos nuevos cultivos positivos consecutivos, tras una conversión temporal. Indica con seguridad resistencia adquirida para todos los fármacos que recibe el enfermo y exige un auténtico retratamiento.

Recidiva: debe diferenciarse del fracaso y supone la reaparición de la enfermedad clínica, y de cultivos positivos significativos en un paciente que había sido alta por curación. Puede ser originada por bacilos persistentes que escaparon a la actuación de los fármacos o porque la quimioterapia inicial fue incorrecta.

En cualquier caso, siempre que aparezca resistencia a un fármaco, deben añadirse al tratamiento al menos otros dos nuevos, si es posible, bactericidas, y suelen ser necesarios tratamientos más prolongados de lo habitual. La aparición cada vez más frecuente de cepas multirresistentes supone un enorme riesgo epidemiológico y un difícil reto terapéutico.

Los regímenes aceptados para el tratamiento de pacientes con resistencia o multiresistencia a fármacos antituberculosos se muestran en las Tablas 24 y 25.

4.6. Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)^(81, 82, 83)

La terapia farmacológica actual ofrece beneficios mínimos en los pacientes con FPI.

La nueva hipótesis de la patogénia de la FPI impul-

Tabla 23. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos*.

Fármaco	Reacción adversa	Comentario
Isoniazida	Hepatitis, polineuritis y otros trastornos neurológicos, erupciones cutáneas, artralgias. Interacciona con el disulfiram y aumenta la concentración de fenitoína.-	La sobredosis puede ser fatal. Los antiácidos que contienen aluminio reducen su absorción. La piridoxina puede disminuir los efectos sobre el SNC. Monitorizar enzimas hepáticas.
Rifampicina	Náuseas, vómitos, diarrea, migraña, elevación transitoria de transaminasas y bilirrubina, erupciones cutáneas, síndrome pseudogripal, IRA, trombocitopenia, hemólisis, colestasis. Por ser un potente inductor enzimático interfiere con múltiples fármacos, disminuyendo su actividad, como en el caso de anticonceptivos, corticoides, teofilina, metadona, digoxina, betabloqueantes, anticoagulantes, orales, ketoconazol, itraconazol, ciclosporina, benzodiazepinas, antidiabéticos orales y anticonvulsivantes. Por este motivo, está contraindicada la administración de fármacos antirretrovirales inhibidores de la proteasa junto con R.	La presencia de R en los líquidos biológicos (orina, lágrimas o heces) les proporciona una coloración rojo anaranjada, pudiendo teñir las lentes de contacto. Monitorizar enzimas hepáticas.
Pirazinamida	Hepatitis, erupciones cutáneas, artralgias, podagra, hiperuricemia.	Puede complicar el tratamiento de la diabetes. Monitorizar enzimas hepáticas.
Etambutol	Neuritis retrobulbar.	La toxicidad óptica puede ser unilateral. Examinar la agudeza visual y la visión en color.
Estreptomina	Toxicidad vestibular y auditiva, nefrotoxicidad. Hipokalemia e hipomagnesemia.	El calor puede reducir el dolor y la induración en el lugar de la inyección. Audiometría. Vigilar la función renal y los electrolitos.
Protionamida	Gastritis, sabor metálico, salivación excesiva. Anorexia. Náuseas y vómitos. Hepatitis. Exantema. Impotencia. Polineuritis. Artralgias. Fotosensibilidad.	Antiácidos o antieméticos administrados 20 minutos antes de la ingestión pueden aumentar la tolerancia. Empezar con dosis de 250 mg.
Cicloserina	Convulsiones, migraña, insomnio, depresión, ansiedad, psicosis, tendencias suicidas. Aumenta la concentración de fenitoína.	Vigilar el estado mental. Aumentar las dosis gradualmente. La piridoxina puede disminuir los efectos sobre el SNC.
Capreomicina	Toxicidad vestibular y auditiva, nefrotoxicidad. Hipokalemia e hipomagnesemia.	El calor puede reducir el dolor y la induración en el lugar de la inyección. Audiometría. Vigilar la función renal y los electrolitos.
Ofloxacino Levofloxacino	Náuseas, vómitos, diarrea, insomnio, migraña, erupciones cutáneas.	Absorción variable.
Clofazimina	Hiperpigmentación. Íleo paralítico. Infartos esplénicos. Hemorragia digestiva	Eficacia no comprobada. Puede causar pigmentación rojiza de la piel.
Rifabutin	Exantema, hepatitis, fiebre, neutropenia y trombo-citopenia. Reducidos niveles de muchos fármacos incluyendo los inhibidores de la proteasa y no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, dapsona, ketoconazol. Uveítis con altas dosis.	Coloración rojiza en líquidos biológicos. Monitorizar enzimas hepáticas y recuento sanguíneo completo.

* Sólo están incluidas las reacciones adversas e interacciones más importantes.

Tabla 24. Regímenes aceptados para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente.

Resistencia probada	Fase inicial ¹ Fármacos	Fase de mantenimiento ¹		Comentarios	
		Meses	Fármacos		Meses
Antes de tener resultados de susceptibilidad o sin ellos.	Aminoglucósidos Protionamida Pirazinamida Quinolonas ²	□ 3-4	Protionamida Quinolonas	18	Se puede utilizar cicloserina si no es posible administrar aminoglucósidos
Isoniazida ± estreptomina	Rifampicina Aminoglucósidos Pirazinamida Etambutol	2-3	Rifampicina Etambutol ± pirazinamida	6	Estreptomina si aún es sensible. Amikacina o capreomicina si no lo es.
Isoniazida ± etambutol ± estreptomina	Rifampicina Aminoglucósidos Pirazinamida Quinolonas	3	Rifampicina Quinolonas ± pirazinamida	□ 6	Estreptomina si aún es sensible. Amikacina o capreomicina si no lo es.
Rifampicina	Isoniazida Aminoglucósidos Pirazinamida Etambutol	2-3	Isoniazida Etambutol ± pirazinamida	15 ³	La resistencia aislada a R es rara, pero va en aumento.

¹ Seguir hasta la conversión del esputo, (generalmente ocurre después de 3 ó 4 meses de tratamiento). En la fase de continuación deben emplearse al menos 2 fármacos que sean activos y bien tolerados. Algunos autores recomiendan prolongar la fase inicial durante más tiempo para mejorar la tasa de curación.

² Ofloxacina o levofloxacina.

³ Si el paciente puede tolerar el tratamiento prolongado con aminoglucósidos, se recomienda una fase de continuación de 7 meses con isoniazida, pirazinamida y aminoglucósido.

sa a estudios que se dirigen a minimizar las secuelas de las repetidas agresiones agudas del pulmón.

Anteriormente numerosos trabajos basados en las observaciones que demostraban la existencia de células inflamatorias en el espacio aéreo distal, evaluaron los efectos de corticosteroides, agentes citotóxicos o colchicina, en el tratamiento de la FPI. Sin embargo en estos estudios no se excluyeron neumonías intersticiales inespecíficas. Cuando se seleccionan los pacientes con diagnóstico inequívoco de FPI, no existe evidencia de que el tratamiento con agentes antiinflamatorios produzca una respuesta sintomática. Por otra parte, la terapia con altas dosis de prednisona se asocia con graves efectos adversos (hiperglicemia, miopatía, exacerbación de la hipertensión y osteoporosis acelerada). Los agentes citotóxicos tienen también efectos secundarios limitantes que incluyen mielosupresión, cánceres secundarios y posible induc-

ción de neumonía intersticial, presentado un mínimo o nulo beneficio para el alto riesgo que implica su aplicación. La terapia antiinflamatoria puede ser racional cuando se sospecha de otro tipo de neumonía intersticial, diferente de la FIP, y siempre limitada a 3-6 meses de tratamiento y con seguimiento clínico riguroso. A raíz de estas observaciones se ha potenciado la búsqueda de nuevas formas de terapia para esta patología y la definición de regímenes de dosificación de la terapia inmunosupresora estándar que permitan obtener el máximo beneficio con mínimos efectos secundarios⁽⁸⁶⁾.

Intervenciones terapéuticas potenciales

Algunos de los fármacos que se citan a continuación se encuentran en la fase III o IV de ensayos clínicos, y otros requieren evaluaciones adicionales antes de incorporarlos a ensayos clínicos.

Tabla 25. Regímenes aceptados para el tratamiento de pacientes con tuberculosis multirresistente.

Resistencia probada	Fase inicial ¹ Fármacos	Fase de mantenimiento ²		Comentarios
		Meses	Fármacos	
Isoniazida ± rifampicina ± estreptomycinina	Aminoglucósidos ³ Protionamida Pirazinamida Quinolonas ⁴ Etambutol	□ 3-4	Protionamida Quinolonas Etambutol ± pirazinamida	18-24 La dosis de E puede ↑ a 25 mg/kg, controlando la neuritis retrobulbar. Si no hay conversión después de 6 meses, considerar la cirugía.
Isoniazida ± rifampicina ± etambutol ± estreptomycinina	Aminoglucósidos Protionamida Pirazinamida Quinolonas Cycloserina	□ 3-4	Protionamida Quinolonas Cycloserina ± pirazinamida	18-24 Si no hay conversión después de 6 meses, considerar la cirugía.
Isoniazida ± rifampicina ± pirazinamida ± estreptomycinina	Aminoglucósidos Protionamida Etambutol Quinolonas Cycloserina	□ 3-4	Protionamida Quinolonas Etambutol	18-24 La dosis de E puede ↑ a 25 mg/kg, controlando la neuritis retrobulbar. Si no hay conversión después de 6 meses, considerar la cirugía.
Isoniazida ± rifampicina ± etambutol ± pirazinamida ± estreptomycinina	Aminoglucósidos Protionamida Quinolonas Cycloserina PAS	□ 3-4	Protionamida Quinolonas Cycloserina	18-24 Si no hay conversión después de 6 meses, recomendar la cirugía.

¹ Seguir hasta la conversión del esputo, (generalmente ocurre después de 3 ó 4 meses de tratamiento).

² En la fase de continuación deben emplearse al menos 2 fármacos que sean activos y bien tolerados. Algunos autores recomiendan prolongar la fase inicial durante más tiempo para mejorar la tasa de curación.

³ Estreptomycinina si aún es sensible. Caperomicina si hay resistencia demostrada a amikacina.

⁴ Ofloxacina o levofloxacina.

Antifibróticos:

Pirfenidona: es una piridona que bloquea in vitro el factor de crecimiento (estimulando la síntesis de colágeno, la secreción de la matrix extracelular y la proliferación de fibroblastos). En un ensayo clínico abierto⁽⁸⁷⁾ (estudio en fase II) ha demostrado una limitada toxicidad y mejoría en los pacientes. Sin embargo se necesita un ensayo clínico doble ciego con mayor número de pacientes para que quede demostrada su eficacia.

Relaxina: es un péptido que circula durante la última fase del embarazo y contribuye a la remodelación de los ligamentos púbicos. También ha demostrado disminuir la producción de colágeno por fibroblastos cultivados y alterar el balance proteinasa-antiproteinasa a favor de la degradación de la matrix. In vivo inhibe la

fibrosis pulmonar producida por bleomicina en un modelo murino.

Suramina: es un compuesto sintético que ha sido empleado durante años para el tratamiento de la infestación por nematodos. Ha demostrado in vitro actividad antiretroviral. La suramina se ha usado clínicamente en el tratamiento del cáncer de próstata. Posee in vitro la inusual propiedad de antagonizar los efectos de numerosos factores de crecimiento profibróticos. Ofrece un nuevo camino de investigación para el tratamiento de la FPI. Presenta el inconveniente de que debe ser administrada por vía intravenosa. Un efecto tóxico de la suramina es la inhibición reversible de la liberación de mineralocorticoides, por lo que se requieren dosis bajas de prednisona para contrarrestarlo.

Otros: la prostaglandina PGE₂ es un potente inhibidor de la proliferación de fibroblastos y de la producción de la matrix in vitro, por lo tanto la administración de PGE₂ podría mejorar el proceso fibrótico. Endotelina-1 es un péptido mitogénico y vasoactivo sintetizado y secretado por el epitelio vascular. Se ha encontrado en biopsias pulmonares asociado a focos de fibroblastos. En modelos animales la inhibición de endotelina-1 previene la cicatrización después de la agresión pulmonar. Angiotensina II es otro péptido vasoactivo con efectos mutagénicos sobre los fibroblastos. Dada la disponibilidad de inhibidores de los receptores de la Angiotensina II para uso humano y por vía oral, es muy probable que se realicen estudios para evaluar su utilidad en el tratamiento de la FIP. Leukotrieno B₄ es un potente factor quimiotáctico de neutrófilos, que se encuentra aumentado en los lavados pulmonares de pacientes con FPI y los macrófagos de pacientes con FPI parecen secretar más Leukotrieno B₄ que los macrófagos del control. La inhibición de la producción de leukotrienos puede constituir una terapia adyuvante efectiva.

Inmunomoduladores

Estudios en animales e in vitro sugieren que la modificación de la respuesta inflamatoria a la agresión puede afectar al grado de fibrosis posterior.

El Interferón γ ha demostrado in vitro que inhibe la proliferación de fibroblastos de forma dosis-dependiente y reduce la síntesis de proteínas en los fibroblastos. Un ensayo clínico publicado, examina el uso del interferón gamma-1b en la fibrosis pulmonar idiopática⁽⁸⁸⁾ y lo asocia a una mejora sustancial de la ventilación pulmonar y del intercambio gaseoso. Sin embargo se necesita la realización un ensayo clínico con mayor número de pacientes para confirmar los resultados obtenidos.

Trasplante pulmonar

En últimos años el trasplante pulmonar emerge como una opción viable para algunos pacientes con FPI. Muchos de ellos mejoran con el trasplante de un solo pulmón facilitando la mejor utilización de un recurso tan escaso. Los candidatos son pacientes <55 años y sin complicaciones patológicas asociadas. Desafortunadamente la mayoría de los pacientes no presentan estas características.

5 CONCEPTOS PROPIOS DE CADA CAPÍTULO

5.1. Utilización de fármacos inhalados

5.1.1. Introducción

La utilización de la vía inhalatoria para la administración de distintas sustancias directamente en el árbol bronquial es una práctica muy antigua, pero su uso se ha incrementado en los últimos años. En la actualidad esta vía constituye la modalidad terapéutica óptima para algunas enfermedades pulmonares, tanto agudas como crónicas, entre las que se incluyen asma, enfisema, bronquitis, fibrosis quística y neumonía. Además, debido a sus ventajas, se están investigando nuevas aplicaciones.

Se acepta que en el tratamiento de las enfermedades obstructivas de las vías aéreas la vía inhalatoria es la de elección por varias razones:

- El fármaco actúa directamente en el lugar deseado.
- Su efecto terapéutico es inmediato.
- La cantidad de medicación requerida es menor que por otras vías.
- La incidencia de efectos secundarios también es menor.

Presenta el inconveniente de que requiere unas maniobras de administración que pueden resultar difíciles para algunos enfermos.

La eficacia terapéutica de los fármacos administrados por vía inhalatoria no sólo depende de las propiedades del fármaco, sino también de la cantidad del mismo que se deposita en los pulmones y de su distribución en las vías aéreas, lo que viene determinado por el sistema de liberación del aerosol.

Aerosoles: consisten en la suspensión de partículas líquidas o sólidas en un medio gaseoso. El tamaño de la partícula oscila entre 0,005 y 50 micras.

5.1.3. Factores que influyen en el depósito de fármacos en la vía aérea

Mecanismo de depósito:

- a) Impactación: por este mecanismo las partículas “chocan” contra una superficie en función de su inercia. Es directamente proporcional al tamaño y a la velocidad de la partícula. Es el mecanismo que predomina en las vías altas y en la bifurcación de los bronquios más grandes.

b) Sedimentación: aquí las partículas “caen” sobre una superficie merced a la gravedad, por lo que es directamente proporcional al tamaño pero inversamente proporcional a la velocidad. Es el mecanismo que predomina en los bronquios más distales y finos.

De la conjunción de estos mecanismos se puede deducir el comportamiento de un aerosol en el árbol respiratorio. Por supuesto estos mecanismos están supeditados a las condiciones en las que se éste se encuentre. Se define la “eficiencia de la distribución del aerosol” como el porcentaje de la cantidad de fármaco que inicialmente hay en el reservorio que alcanza las vías respiratorias bajas.

Tamaño de la partícula

El tamaño de partícula determina el lugar de depósito en las vías aéreas. Se considera que las partículas de aerosol con un diámetro de 5 μm son las ideales para el depósito pulmonar, las mayores de 5 μm se depositan en la orofaringe, entre 0,8-3 μm se depositan en el parénquima y las menores de 0,5-0,8 μm se exhalan. Por tanto, las partículas entre 0,5-5 μm son las que van a tener efecto terapéutico, éste es el “intervalo respirable”. Dependiendo de su tamaño, el depósito y por tanto la acción terapéutica será a nivel traqueobronquial (tamaño entre 2-5 μm) o alveolar (tamaño entre 0,5-2 μm). Conviene insistir en la importancia de que el tamaño sea homogéneo.

Flujo inspiratorio

El flujo inspiratorio del paciente influye en la cantidad y el tipo de partículas depositadas. Un flujo inspiratorio alto (superior a 100 l/min) hace predominar el depósito por impactación, pero consigue una elevada penetración de partículas. Un flujo inspiratorio bajo (inferior a 30 l/min), aunque favorece la sedimentación, hace peligrar la cantidad de sustancia inhalada. El flujo inspiratorio ideal oscila entre 30 y 60 l/min.

El volumen inspirado condiciona también la cantidad de fármaco inhalado. Un volumen bajo impide la correcta penetración y, por contra, un volumen elevado permite la entrada de una buena cantidad del producto.

Factores anatómicos y patológicos

La correcta distribución anatómica bronquial favorece la penetración del aerosol y, al contrario, las malformaciones bronquiales, congénitas o adquiridas, la dificultan.

Técnica de inhalación

Factor fundamental que determina la eficacia terapéutica de los aerosoles. Este punto es más crítico en la administración con cartuchos presurizados: si el paciente no realiza correctamente la técnica de inhalación se produce una importante reducción del efecto terapéutico. Es importante la realización de un tiempo de apnea postinspiratoria, a fin de favorecer el depósito pulmonar por el mecanismo de sedimentación.

Características del aerosol

Lo veremos en los siguientes apartados.

5.1.4. Tipos de sistemas de inhalación

Cartucho presurizado. (MDI = metered-dose-inhaler)

Se compone de 3 elementos: cartucho, válvula dosificadora y envase externo de plástico.

El cartucho o cilindro metálico, con una capacidad de unos 10 ml contiene el medicamento activo en solución o suspensión en un gas propelente a una presión de 3 ó 4 atmósferas. La utilización de propelentes cloro-fluorocarbonados (CFC), caracterizados por ser fáciles de licuar, no tóxicos (aunque pueden llegar a ser cardiotóxicos si se usan de forma abusiva y durante largos periodos de tiempo), no corrosivos y no inflamables, ha sido cuestionada. Hoy en día, debido a la destrucción que causan en la capa de ozono de la atmósfera terrestre, se tiende a sustituir este propelente por otros gases (protocolo de Montreal 1990 y directrices posteriores de la Comunidad Económica Europea⁽⁹¹⁾) o bien a usar sistemas de inhalación en forma de polvo seco. Los hidrofluoroalcanos (HFA) son los nuevos propelentes utilizados y muestran mayor eficiencia en la distribución del fármaco disuelto (en el HFA el fármaco se encuentra en solución, en los CFC en suspensión), produciéndose partículas más pequeñas (el 95% < 4,7 μm para la fluticasona), aumentando la cantidad de fármaco depositado en las vías aéreas. El volumen de la nube de gas generada es menor, por lo que se reduce en parte el depósito orofaríngeo. Así mismo, se utilizan co-solventes (etanol, glicol) y en ocasiones conservantes (ácido ascórbico) y aromatizantes (mentol), que pueden ser responsables en algunos casos de broncospasmo o irritación de las vías altas.

En la técnica de administración es fundamental sincronizar el momento de la liberación del aerosol con el de la inspiración: un 50% de pacientes no realizan bien la técnica por lo que cuando se prescribe hay que ense-

ñar la maniobra y controlarla. Con el fin de mejorar el depósito de partículas se han ideado diferentes sistemas que se intercalan entre el dispositivo y la boca del paciente. En principio se utilizaron los tubos de extensión que han sido superados por las cámaras inhalatorias o espaciadores (Volumatic®, Nebuhaler®, Babyhaler®, etc.), que son unas cámaras reservorio en uno de cuyos extremos se inserta el cartucho y el otro se introduce en los labios del paciente. Éstas tienen la ventaja de que retienen las partículas gruesas, disminuyen el impacto en las vías altas producidas por la inspiración rápida y además hacen innecesaria la coordinación. Tienen una válvula unidireccional en la boquilla que facilita aún más la técnica, al impedir que el aire espirado penetre en la cámara. En el caso de corticoides es recomendable utilizar siempre la cámara, para evitar complicaciones en vías altas.

Con la aplicación de los cartuchos presurizados >80% se deposita en boca y orofaringe y <15% alcanza el pulmón. Con el espaciador la eficiencia del aerosol alcanza el 20%.

Inhaladores de polvo seco

En ellos, el fármaco pulverizado va dentro de una cápsula de gelatina que se introduce en un orificio o cámara de llenado. Para liberar el principio activo, los aparatos disponen de un aparato de punción o de corte (según el modelo) que al accionarse destruye la envoltura.

Lo que caracteriza a esta forma es que el sujeto es el que crea el flujo de aire y que la liberación de las partículas de aerosol se produce en el momento que el paciente hace la inspiración, por lo que no exige sincronizar la inspiración y la liberación. El inconveniente es que su eficacia disminuye si el paciente es incapaz de generar flujos inspiratorios superiores a 30 l/min. Comercializados en España están el sistema Turbuhaler® de laboratorios Astra y el sistema Accuhaler® de Glaxo. Con Turbuhaler® con un flujo inspiratorio medio de 57 l/min en individuos sanos aproximadamente el 20-30% de la dosis administrada alcanza el pulmón. El Accuhaler® tiene una eficiencia menor (11-15%), pero presenta la ventaja de soportar flujos inspiratorios más bajos y de no ser susceptible como lo es el Turbuhaler® a la humedad, ya que el polvo va protegido en un blister hermético.

Con aparato generado (nebulizadores)

Los primeros aparatos que se utilizaron fueron los "Nebulizadores a chorro" (*Jet nebulizers*), que consisten

en un chorro de aire que al impactar en una solución líquida que contiene una sustancia disuelta, vaporiza la mezcla. El sistema manual de bombeo de aire se sustituyó por chorro de aire continuo o de oxígeno comprimido o por compresores de membrana accionados por energía eléctrica. El porcentaje total de partículas útiles generado por los nebulizadores varía según los modelos, no sobrepasando el 60% y la eficiencia es sólo de un 10-20%, dependiendo del aparato utilizado y las características del fármaco administrado.

Mediante algunos sistemas neumáticos o ultrasónicos pueden generarse aerosoles monodispersos y partículas de bajo diámetro, por lo que pueden utilizarse para la administración selectiva de algunos fármacos (p. ej., pentamidina, tobramicina), que no están comercializados en otro sistema. Sin embargo, la retención del fármaco en las paredes de los equipos es muy elevada y no se produce un aumento proporcional de la cantidad de producto que alcanza los pulmones. El coste, tamaño y ruido de estos equipos es muy variable y, aunque se han popularizado enormemente en algunos países, las más recientes indicaciones los sitúan por detrás de los cartuchos presurizados, las cámaras espaciadoras y el polvo seco micronizado.

En la actualidad se dispone de dos tipos principales de nebulizadores:

– Tipo "Jet"

Es un dispositivo que transforma una solución o suspensión medicamentosa en una niebla de partículas muy finas. El aerosol se genera con un flujo de gas que puede ser proporcionado tanto por un compresor eléctrico como por un compresor de gas (aire u oxígeno).

Los nebulizadores tipo jet están compuestos principalmente por un reservorio en el cual se deposita el líquido a nebulizar, un orificio de entrada de gas y un tubo capilar por el que asciende el líquido.

Se subdividen en dos grupos, dependiendo del flujo que los genera:

- Convencionales. Su flujo suele ser inferior a 6 litros por minuto (l/min). El tiempo de nebulización suele ser más largo al realizarse de forma más lenta. El tiempo máximo de nebulización no debería exceder de 20 minutos.
- Alto flujo. El flujo suele ser superior a 6,5 l/min, siendo la nebulización más rápida. Apropriados pa-

ra tratamientos prolongados y administración de mezclas de medicamentos.

– Tipo ultrasónico

Las gotitas son producidas por ondas de sonido de alta frecuencia (1 a 3 Mhz) generadas por un cristal piezoeléctrico.

Entre los inconvenientes de estos nebulizadores podemos citar que gran parte del sonido de alta frecuencia se disipa en forma de calor, por lo que puede producirse la desnaturalización de ciertos fármacos, como ocurre por ejemplo con la rhDNAsa (Pulmozyme®) fármaco que por vía inhalatoria hidroliza el DNA y disminuye la viscosidad del esputo en los pacientes con fibrosis quística. Además, muchos nebulizadores ultrasónicos producen gotitas que son demasiado grandes para ser útiles como transportadoras de muchos medicamentos a los pulmones. No son adecuados para pacientes menores de 3-4 años.

5.1.5. ¿Qué sistema emplear?

Los cartuchos presurizados son los de más amplio uso. Sus ventajas son el tamaño y el precio. Inconveniente: exigen buena técnica y la mayoría llevan CFC. Las cámaras mejoran su técnica de aplicación pero sus dimensiones las hacen incómodas para su uso rutinario.

Los preparados en polvo seco facilitan la técnica de aplicación y no utilizan propelente, pero en cambio son más caros y exigen un flujo inspiratorio que algunos pacientes no pueden realizar.

En cuanto a los aerosoles convencionales o con aparato generador, deben utilizarse por supuesto en aquellos principios activos que no estén comercializados las otras presentaciones y en situaciones especiales de enfermos con crisis aguda de disnea que tienen grandes dificultades para hacer un patrón ventilatorio correcto. También en pacientes de edad avanzada o con trastornos de conciencia o en niños de corta edad que no pueden realizar la técnica inhalatoria. Dada la variabilidad en la eficiencia de los nebulizadores, que depende tanto del aparato utilizado como del fármaco a emplear, en todo nuevo ensayo dirigido a probar la eficacia de un fármaco por vía inhalatoria debe constar también el aparato nebulizador que se empleó para realizarlo^(92,93).

5.1.6. Fármacos utilizados en inhalación

Broncodilatadores y antiinflamatorios

La vía inhalatoria es la más adecuada para una gran parte de fármacos que los pacientes con problemas bronquiales utilizan de forma habitual (excepto para la teofilina que resulta demasiado irritante para su administración inhalatoria). Se ha considerado de elección para los broncodilatadores beta-2 estimulantes, y también para los atropínicos y los antiinflamatorios (esteroides y no esteroides) Sus beneficios son aumentar la relación dosis/eficacia, y disminuir los efectos secundarios.

Antiinfecciosos

La aplicación directa de antibióticos en las vías aéreas ha sido propuesta para el tratamiento de infecciones de alveolos y bronquios casi desde su descubrimiento. De hecho la penicilina fue la 1ª administrada por aerosol hace más de 50 años (1944) en el tratamiento de la fibrosis quística (FQ).

Las vías aéreas de los pacientes con FQ están colonizadas por numerosas bacterias. Anteriormente el *Staphylococcus aureus* era la especie bacteriana más frecuentemente identificada en el esputo pero en la actualidad la *Pseudomonas aeruginosa* es la de mayor prevalencia. También los pacientes con EPOC sufren frecuentes colonizaciones bacterianas.

En las patologías anteriormente descritas los antibióticos se podrían emplear con dos fines:

– Tratamiento de la infección en la fase aguda de la exacerbación, sólo o como coadyuvante de la terapia intravenosa (iv).

Existen muy pocos trabajos al respecto y con resultados contradictorios ya que la eficacia de los tratamientos con altas dosis de antibióticos por vía iv. está demostrada y por tanto resultaría comprometido plantear un estudio comparativo. Los escasos ensayos publicados comparan tratamiento iv versus tratamiento iv + aerosol.

– Para erradicar la colonización en tratamientos a largo plazo.

Las revisiones sobre la terapia inhalatoria antibiótica en la FQ realizadas hasta 1990 ponían en duda la eficacia de los antibióticos en aerosol, pues no existían suficientes trabajos para avalar la rutina en su prescripción^(94,95).

Uno de los principales obstáculos que encontraban

todos los autores era la poca eficiencia de los nebulizadores comercializados, así como el diferente efecto según el fármaco a utilizar. (ej.: las cefalosporinas y penicilinas que forman soluciones más viscosas requieren presiones más altas). A partir de 1992 se empiezan a realizar estudios controlados sobre la evaluación de la eficacia de las combinaciones posibles de compresor-nebulizador-fármaco para alcanzar las vías respiratorias bajas. En 1995 la Assotiation Francaise de Lutte contre la Mucoviscidose (AFLM), promueve un estudio para determinar el funcionamiento de 12 nebulizadores comercializados (6 jet y 6 ultrasónicos) con 3 fármacos: tobramicina, colistina y amiloride. Este estudio esclarece la variedad significativa en funcionamiento de diversos tipos de nebulizadores y enfatiza la importancia de realizar estudios con cada fármaco antes de su uso clínico, así como la necesidad de la prescripción no sólo del medicamento sino del nebulizador apropiado.

Actualmente está demostrada la eficacia de los antibióticos en aerosol en pacientes con fibrosis quística^{96,97,98,99}. El hecho de que la colonización de las vías aéreas esté realcionada con las reagudizaciones y el progresivo deterioro de la función pulmonar también se ha cuestionado, pero los últimos estudios parecen confirmar esta teoría, o al menos que el tratamiento con antibióticos por vía inhalatoria para la erradicación de *Pseudomonas* está relacionado con un estancamiento del deterioro del curso clínico y con un menor número de hospitalizaciones.

Ramsey y colaboradores, (Seattle, Fundación de fibrosis quística en EE.UU.) publicaron dos ensayos clínicos multicéntricos relevantes. En el primero de ellos utilizaron 600 mg de tobramicina 2 veces al día con un nebulizador ultrasónico y se consiguió demostrar una reducción de la densidad de *P. Aeruginosa* en el esputo. Anteriormente el mismo equipo había realizado un estudio que indicaba que después de una dosis de 600 mg de tobramicina por inhalación no se obtenían concentraciones séricas superiores a 1,5 mcg/ml⁽¹⁰¹⁾. El siguiente⁽¹⁰²⁾, con un total de 464 pacientes pertenecientes a 69 centros, se dirigió a examinar la seguridad y eficacia de una solución estéril de 300 mg de tobramicina apirógena y libre de conservantes, que ellos mismos patentaron (Tobi®; PathoGenesis; Seattle,WA) junto con un nebulizador tipo jet específico (Pari LC Plus Jet Nebulizer) y un compresor. Los resultados obtenidos demuestran que la tobramicina aerosolizada mejora significativamente la función pulmonar, disminuye la densidad del esputo colonizado, reduce las hospitalizacio-

nes y el uso de otros antibióticos antipseudomonas. Se están realizando ensayos clínicos multicéntricos para demostrar la eficacia de la tobramicina en otras patologías⁽¹⁰³⁾.

La mayoría de los estudios se han realizado con aminoglicósidos porque son potentes antipseudomonas y está claramente demostrado que cuando se administran sistémicamente penetran muy poco en las secreciones bronquiales (CMI ineficaces a dosis estándares).

Otro antibiótico que ha sido utilizado en aerosol es la colistina⁽¹⁰⁴⁾, polimixina que ha mostrado *in vitro* ser activa contra la mayoría de cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, incluso las multirresistentes a otros antibióticos. Su uso por vía parenteral está limitado por su toxicidad, por lo que existe un interés creciente en demostrar su eficacia por vía inhalatoria. Los estudios actuales se dirigen a la elección del nebulizador más apropiado⁽¹⁰⁵⁾.

5.2. Trasplante pulmonar^(106, 107)

Desde el primer trasplante de pulmón, a principios de los años 80, ha aumentado rápidamente tanto el número de trasplantados como el número de candidatos a serlo. Para pacientes con deterioro funcional severo y expectativa de vida limitada el trasplante pulmonar ofrece la posibilidad de una mejora sustantiva de la calidad de vida y un aumento de la supervivencia. Existen cuatro tipos: unilateral, bilateral, cardio-pulmonar y trasplante de lóbulos de donantes vivos.

5.2.1. Indicaciones

El trasplante pulmonar es una técnica de desarrollo reciente, cuyas indicaciones están en evolución. Las principales se enumeran en la Tabla 26, siendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo enfisema debido a déficit de alfa-1-antitripsina) la más común (>45% de todos los trasplantes de pulmón).

Otras indicaciones menos frecuentes incluyen sarcoidosis, granuloma eosinofílico, fibrosis pulmonar inducida por fármacos o radiaciones, patologías pulmonares derivadas de enfermedades del colágeno (esclerodermia o lupus eritematoso sistémico), etc.

5.2.2. "Ventana" del trasplante

Por "ventana" de trasplante se entiende el periodo de la evolución de un paciente en el que éste está indicado, ni demasiado temprano ni demasiado tarde en el curso evolutivo de la enfermedad. Encontrar este punto de inflexión de la enfermedad respiratoria en el que

Tabla 26. Enfermedades con indicación de trasplante pulmonar.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluido el déficit de alfa-1-anti-tripsina.
 - $FEV_1 < 25\%$ después de terapia broncodilatadora
 - Insuficiencia respiratoria hipoxémica, hipercapnia o hipertensión pulmonar; deterioro rápido de la función pulmonar o exacerbaciones graves frecuentes.
- Fibrosis pulmonar idiopática
 - Enfermedad sintomática que no responde a terapia médica.
 - Capacidad vital < 60 al 70% .
 - Hipoxemia en reposo o inducida por el ejercicio.
- Fibrosis quística
 - $FEV_1 < 30\%$
 - $FEV_1 > 30\%$ con deterioro rápido de la función pulmonar, exacerbaciones graves frecuentes o progresiva pérdida de peso.
- Hipertensión pulmonar ya sea primaria o en situación de Eisenmenger.
 - Presión arterial pulmonar media > 55 mmHg
 - Presión atrial derecha media > 15 mmHg
 - Índice cardiaco < 2 l/min/m².

prevemos que el paciente presenta escasa expectativa de vida y, por otra parte, no está en una situación de gravedad tan extrema que haga el trasplante inviable, es siempre difícil.

5.2.3. Selección de candidatos

El uso de criterios de selección rigurosos es esencial en la identificación de candidatos. Debe evitarse la elección de candidatos no idóneos a causa de la naturaleza desesperada de su situación. En la Tabla 27 se recogen los criterios generales de selección, así como las contraindicaciones absolutas y relativas al trasplante pulmonar.

5.2.4. Inmunosupresión

Se inicia en el preoperatorio y continua durante toda la vida del receptor. Los regímenes estándar utilizan ciclosporina o tacrólimus, azatiopirina o micofenolato y prednisona (Tabla 28).

Aunque algunos centros usan también anticuerpos antilinfocitarios durante la fase de inducción, este tratamiento está sometida a controversia. Basiliximab y daclizumab son nuevos anticuerpos monoclonales, quimérico y humanizado respectivamente, que actúan uniéndose a la cadena alfa del receptor de la interleukina-2 (IL-2) in-

hibiendo la activación de los linfocitos T mediada por la IL-2, vía determinante en la respuesta inmunitaria celular implicada en el rechazo del alo-injerto. Se han publicado ensayos clínicos con daclizumab^(108, 109) cuyos resultados indican que su administración en la fase de inducción en el trasplante renal y cardiaco reduce la frecuencia del rechazo agudo y, al mismo tiempo, prolonga la aparición del primer episodio de rechazo. Resultados similares se han obtenido en un ensayo clínico que utilizó daclizumab en la fase de inducción del trasplante pulmonar: sin aumento de los efectos adversos se consiguió una disminución en la incidencia del rechazo agudo.

Respecto al tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, actualmente no existe una evidencia clara de la superioridad de un régimen determinado en la profilaxis del rechazo. Se están realizando ensayos clínicos con fármacos potencialmente más efectivos y menos tóxicos que los actuales, como son el sirolimus (rapamicina) y la leflunomida.

5.2.5. Supervivencia

De acuerdo con el registro de la Sociedad Internacional de trasplante cardio-pulmonar⁽¹¹¹⁾, la actual supervivencia después de 1 año, 3 años y 5 años del trasplante pulmonar es del 71,76%,

Tabla 27. Guías generales para la selección de receptores

Indicaciones

- Enfermedad pulmonar avanzada con escasa expectativa de vida (entre 2 y 3 años).
- Imposibilidad de utilizar con éxito terapias alternativas.
- Limitación funcional severa pero conservando la capacidad de caminar.
- Edad \square 65 años para el trasplante pulmonar unilateral.
- Edad \square 60 años para el trasplante pulmonar bilateral.
- Edad \square 55 años para el trasplante cardiopulmonar.

Contraindicaciones Absolutas

- Enfermedad aguda activa.
- Disfunción extrapulmonar severa (incluyendo insuficiencia renal con aclaración de creatinina inferior a 50 ml/min, disfunción hepática con coagulopatía o hipertensión portal, disfunción ventricular izquierda o enfermedad coronaria hemodinámica significativa)
- Infección extrapulmonar activa.
- Enfermedad maligna activa.
- Fumador activo o reciente (3 a 6 meses previos).
- Inestabilidad psicológica importante, historia de incumplimiento terapéutico o abuso de drogas o alcohol.
- Malnutrición severa ($>70\%$ del peso ideal).
- Obesidad intensa ($>130\%$ del peso ideal).
- Incapacidad para andar, sin posibilidad de rehabilitación.

Contraindicaciones Relativas

- Requerimiento diario de más de 20 mg de prednisona o equivalente.
- Ventilación mecánica (excluyendo ventilación no invasiva).
- Condensación pleural extensa debida a cirugía torácica previa o infección.
- Enfermedad vascular del colágeno activa.
- Colonización de las vías aéreas con bacterias multirresistentes.

55,58% y 43,07% respectivamente, con una media de supervivencia de 3,8 años. La tasa de supervivencia ha mejorado moderadamente respecto a la pasada década, a pesar del avance en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados postoperatorios.

Las causas principales de muerte en el primer año post-trasplante son la infección y la disfunción primaria del injerto; después de 1 año la principal causa de morbilidad es la bronquiolitis obliterante, que ocurre en el 30% de los receptores.

No existen diferencias significativas en la supervivencia entre los receptores de un solo pulmón y el trasplante bipulmonar. En ambos casos está limitada principalmente por el desarrollo de bronquiolitis obliterante.

5.2.6. Complicaciones

Disfunción primaria del injerto⁽¹¹²⁾:

En el órgano recién trasplantado es común que se produzca edema pulmonar transitorio; en el 15% de los casos está agresión es lo suficientemente severa para causar un síndrome de distress respiratorio agudo llamado disfunción primaria del injerto, que es probablemente reflejo de lesión por reperusión tras la isquemia. El diagnóstico se basa en la presencia de infiltrados inflamatorios en la pared bronquial e hipoxemia severa durante las primeras 72 horas post-trasplante tras haber excluido otras causas. No se ha encontrado ningún tratamiento efectivo, por lo que se emplearán medidas de soporte que incluirán ventilación mecánica en la mayoría de los casos. La tasa de mortalidad es del 60%.

Tabla 28. Fármacos inmunosupresores.

Fármaco	Dosis	Efectos adversos*	Interacciones*
Ciclosporina A na	Necesaria para alcanzar una c mín 250-350 ng/ml (< de 1 año postrasplante) c mín 200-300 ng/ml (> de 1 año postrasplante) En sangre total. (HLPC)	Nefrotoxicidad, hipertensión, neurotoxicidad, hiperlipidemia, hiperkalemia, hipomagnesemia, síndrome urémicohemolítico, hirsutismo, hiperplasia gingival, osteoporosis y gastroparesia.	Reducen los niveles sanguíneos de ciclosporina: fenitoína, fenobarbital, isoniazida y rifampicina Aumentan los niveles sanguíneos de ciclosporina: anfotericina B, eritromicina, cimetidina, antifúngicos azólicos, metilprednisolona. Aumento de la nefrotoxicidad: aminoglucósidos, melfalán y sulfametoxazol-trimetoprim.
Tacrolimus	Necesaria para alcanzar una c mín de 5-20 ng/ml En sangre total. (Enzimonioensayo)	Similar a la ciclosporina, menos hirsutismo, osteoporosis y gastroparesia. Hiperglicemia	Aumento de la nefrotoxicidad: aminoglucósidos, ciclosporina. La toxicidad del tacrolimus puede ser potenciada por claritromicina, cloranfenicol, danazol, diltiazem, eritromicina, fluconazol e ibuprofeno. Rifampicina puede reducir los niveles plasmáticos de tacrolimus, con posible inhibición de su actividad terapéutica, por inducción de su metabolismo hepático.
Azathiopirina	2-2,5 mg/kg/día	Leucopenia, anemia macrocítica, trombocitopenia, hepatotoxicidad, pancreatitis, náuseas.	Aumenta la toxicidad de la médula ósea cuando se administra con alopurinol.
Micofenolato de mofetilo	1.000-1.500 mg 2 veces al día.	Diarrea, émesis, leucopenia, anemia.	Sin significación clínica.
Prednisona	0,5 mg/kg/día (3 primeros meses) 0,15 mg/kg/día	Hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, aumento de peso, osteoporosis, miopatía, insomnio, cataratas.	Sin significación clínica.

* Sólo están incluidas las más relevantes.

Complicaciones de las vías aéreas

Han sido un problema temido durante mucho tiempo debido a la frecuencia con que se presentaban dehiscencias de sutura; ello venía propiciado por las diferentes características de cada uno de los tejidos dado su distinto origen embrionario y por la relativamente escasa vascularización de la zona. Actualmente se dan en el 7-10% de los trasplantes.

Infección

La proporción de infecciones en los receptores de un trasplante pulmonar es mucho más alta que en los receptores de otros órganos y está relacionada con la exposición del aloinjerto al ambiente exterior.

El tipo de infección varía en el tiempo; durante el primer mes son de predominio bacteriano y se relacionan con la flora del donante; posteriormente aparecen in-

fecciones propias de la inmunosupresión con un destacado lugar para el Citomegalovirus, ya sea como infección primaria o reactivación, por lo que la profilaxis a este germen es fundamental.

Rechazo agudo

Los episodios de rechazo cursan de forma asintomática o simulan los síntomas de una infección respiratoria con tos, expectoración y febrícula. Actualmente, la única forma de objetivar con certeza un episodio de rechazo agudo es el diagnóstico anatomopatológico que se realiza mediante biopsia transbronquial. El tratamiento consiste en la administración durante tres días de un bolus de metilprednisolona intravenosa: 10-15 mg/kg/día seguido por un aumento de la dosis de mantenimiento a 0,5-1mg/kg/día.

Rechazo crónico

Superada la fase aguda, el rechazo crónico modula la supervivencia a largo plazo en los pacientes trasplantados.

Se manifiesta histológicamente como una bronquiolitis obliterante. Clínicamente se corresponde a un deterioro de la función pulmonar, con caída de los flujos y eventual desarrollo insuficiencia respiratoria. Ninguna de las opciones terapéuticas disponibles son realmente eficaces para controlarlo. Constituye el mayor problema del trasplante y llega a afectar hasta el 50% de los pacientes vivos a los 5 años del trasplante. Una vez desarrollada, es normalmente refractaria al tratamiento inmunosupresor.

5.2.7. Perspectivas de futuro

Existen dos cuestiones prioritarias a resolver para mejorar los resultados en el trasplante pulmonar: incrementar el abastecimiento de órganos donados para poder satisfacer la demanda y prevenir de manera más efectiva el rechazo crónico:

El uso del xeno-trasplante (utilización de órganos animales para trasplantar a humanos) ofrece una potencial solución al primer problema planteado y con la ayuda de la ingeniería genética, se está superando lo que en un principio constituía una de las principales dificultades: la incompatibilidad entre tejidos.

La terapia inmunosupresora convierte al receptor del trasplante en un sujeto susceptible de sufrir infecciones continuadas que pueden contribuir al fracaso en

la prevención del rechazo crónico. Se están desarrollando nuevas estrategias para promover la tolerancia inmunitaria. Una de ellas consiste en la infusión de médula ósea del donante junto al órgano sólido a trasplantar. La otra estrategia está basada en el bloqueo de las vías de activación de las células T en el momento del trasplante⁽¹¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beers MH, Berkow R. Neumología. El manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª ed. española. Harcourt. Madrid, 2001; p. 511-658.
2. García Navarro A, Roca Torrent J, Xaubet Mir A. Neumología. En: Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 13ª ed. Doyma. Barcelona; p. 693-854.
3. Turino GM. Approach to the patient with respiratory disease. En: Goldman L, Claude Bennet J. Cecil Textbook of Medicine. 21ª ed. Philadelphia B. Saunders Company, 2000; p. 379-483.
4. Murray JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine, 3ª ed. Philadelphia B. Saunders Company, 2000.
5. Adroque HE, Adroque HJ. Acid-base physiology. Respir Care 2001; 46(4):328-41.
6. Kraut JA, Madias NE. Approach to patients with acid-base disorders. Respir Care 2001 Apr; 46(4): 392-403.
7. Williams AJ. ABC of oxygen: assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. BMJ 1998; 317:1213-16.
8. Sears MR. Descriptive epidemiology of asthma. Lancet 1997; 350 (supl II):1-4.
9. Busse WW, Lemanske RF. Advances in Immunology. Asthma N Engl J Med 2001; 345:1257-1262.
10. Reddel H, Jenkins C, Woolcock A. Diurnal variability time to change asthma guidelines? BMJ 1999; 319: 45-47.
11. Celli, BR. The Importance of Spirometry in COPD and Asthma: Effect on Approach to Management. Chest 2000; 117(2).
12. Manning HL, Schwartzstein RM. Mechanisms of Disease: Pathophysiology of Dyspnea. N Engl J Med 1995; 333:1547-1553.
13. Sáenz de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Velázquez Martín, MT, et al. Guías de práctica clínica

- de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:194 – 210.
14. Nauser TD. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physician* 2001; 63(9): 1789-98.
 15. Rubin L. ACCP consensus statement: primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987; 104:236-250.
 16. Rich S. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Evian, France, September 6-10 1998. Co-sponsored by The World Heart Organization.
 17. McLaughlin V, Rich S. Severe pulmonary hypertension: critical care clinics. *Critical Care Clinics*; 17 (2) april 2001.
 18. Barst, RJ. Medical therapy of pulmonary hypertension: an overview of treatment and goals. *Clin Chest Med* 2001; 22(3).
 19. Donado JR, Pérez JL, Orch S. Insuficiencia respiratoria aguda. En: Acedo MS, Barrios A, Díaz R, Orche S, Sanz RM. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 4ª ed. EGRAF SA. Madrid, 1998; p. 233-42.
 20. López J, Martín C. Insuficiencia respiratoria aguda. En: Montejo JC, García de Lorenzo A, Ortiz C. Manual de medicina intensiva. 2ª ed. Harcourt. Madrid, 2001; p. 193-6.
 21. Nieto MA, Díaz R, Gascón F. Insuficiencia respiratoria crónica. En: Acedo MS, Barrios A, Díaz R, Orche S, Sanz RM. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 4ª ed. EGRAF SA. Madrid, 1998; p. 243-256.
 22. Añón JM, Paz Varea V. Síndrome de distrés respiratorio agudo. En: Montejo JC, García de Lorenzo A, Ortiz C. Manual de medicina intensiva. 2ª ed. Harcourt. Madrid, 2001; p. 206-10.
 23. Bemard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European consensus conference on ARD: definition, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med*. 1994; 20:225-232.
 24. <http://www.ginasthma.com>.
 25. NHLBI/WHO Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication N° 95-3659; 1995.
 26. Global initiative for asthma. Pochet guide for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood-Institute. NIH publication n° 96. 3659B. Noviembre 1998.
 27. British Asthma Guidelines Coordination Committee. British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. *Thorax* 1997; 52:S1-24.
 28. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel Report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda. MD: National Institutes of Health. Julio 1997; Publication 97-4051.
 29. De Diego A, Galdiz JB, Casan P, et al. Diagnóstico y tratamiento del asma aguda y crónica. Recomendaciones SEPAR. Ediciones Doyma, S.A.1996.
 30. Goldberg P. The asthmatic with concomitant medical problems. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21(3):473-88.
 31. Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, et al. Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax* 2000; 55:266-270.
 32. Naureckas ET, Solway J. Mild Asthma. *N Engl J Med* 2001; 345:1257-1262.
 33. Georgitis JW. The 1997 Asthma Management Guidelines and therapeutic issues relating to the treatment of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Chest* 1999; 115(1): 210-7.
 34. Goldstein MF, Fallon JJ, Harning R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 116(6): 1733-49.
 35. Strube G, Rudolf M. Should steroids be the first line treatment for asthma? *BMJ* 2000; 329:47-9.
 36. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) *BMJ* 2000; 320:1368-1373.
 37. Cates, C. Extracts from “Clinical Evidence”: Chronic asthma. *BMJ* 2001; 323:976-979.
 38. Jadad AR, Moher M, Browman GP. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000; 320:537-40.
 39. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319:87-90.
 40. Green RL, Vayonis AG. Chung-Strauss syndrome

- after zafirlukast i two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999; 353:725-26.
41. Prompt Control of Asthma Essential: The Emphasis from the New US and UK Guidelines [Drugs & Ther. Perspect. 1997 9(8):6-8, © 1997 Adis International Limited.
 42. Fitzgerald M. Extracts from "Clinical Evidence": Acute asthma *BMJ* 2001; 323: 841-845.
 43. Hunter MH. COPD: management of acute exacerbations and chronic stable disease. *Am Fam Physician* 2001; 64(4):603-12.
 44. Barnes P. J. Medical Progress: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-280.
 45. <http://www.goldcopd.com>
 46. Pauwels R Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD): time to act. *Eur resp J* 2001; 18 (6):901-902.
 47. Pauwels RA. National and international guidelines for COPD: the need for evidence. *Chest* 2000; 117(2) Suppl: 20S-2S.
 48. Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
 49. Ferguson GT. Update on pharmacologic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4):723-38.
 50. Bridges CB. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50(RR-4):1-44.
 51. Moore RA, Wiffen PJ and Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Family Practice* 2000 1: 1. <http://www.biomed-central.com/1471-2296/1/1>
 52. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol Plus Theophylline Combination Therapy in the Treatment of COPD *Chest* 2001; 119(6):1661-70.
 53. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-53.
 54. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary función in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1902-9.
 55. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297-303.
 56. Mapp CE. Inhaled Glucocorticoids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1960-1961. Editorials.
 57. Ekberg-Jansson A, Larsson S, Löfdahl CG. Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *BMJ* 2001; 322:1259-61.
 58. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322:1271.
 59. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119(4):1190-209.
 60. Rodríguez-Roisín R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117(5) Suppl 2:398S-401S.
 61. Murphy TF, Sethi S, Niederman MS. The role of bacteria in exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 118(1):204-9.
 62. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. The evidence base for management of acute exacerbations of COPD: clinical practice guideline, part 1. *Chest* 2001; 119(4):1185-9.
 63. González R, Barlett JG, Besser RE, et al. Collective Name: Centers for Disease Control and Prevention Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Emerg Med* 2001; 322: 1259-61.
 64. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. Effect of Systemic Glucocorticoids on Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease *N Engl J Med* 1999; 340:1941-1947.
 65. Lubin LJ. Primary Pulmonary Hypertensión. *N Engl J Med* 1997; 336(2):111-7.
 66. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (pros-

- tacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 334: 296-302, 1996.
67. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerting S, et al. Long Term Treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342 (25):1866-70.
 68. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo controlled study. *Lancet* 2001; 358 (6):1119-23.
 69. Dorca J, Bello S, Blanquer JM, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Recomendaciones SEPAR.
 70. Frías J, Gomis M, Prieto J, et al. Grupo Multidisciplinar del Estudio de la Neumonía Comunitaria. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev. Esp. Quimioterapia* 1998, 11 (3):255-261.
 71. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines for Management. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 811-38.
 72. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. CollectiveName American Thoracic Society "Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7):1730-54.
 73. Rello J. Prescription of macrolides in community-acquired pneumonia: science or art? [editorial; comment]. *Chest* 1998; 113(5):1555-8.
 74. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997 Jan 3 46:RR-1 1-79.
 75. Torres A, De Cellis MR, Bello S, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía nosocomial. Recomendaciones SEPAR.
 76. Chastre J, Trouillet JL. Problem pathogens (pseudomonas aeruginosa and acinetobacter) *Seminars in Respiratory Infections*. Volume 15, Number 4 December 2000 Copyright © 2000 W. B. Saunders Company.
 77. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Recomendaciones SEPAR.
 78. Horsburgh CR Jr, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2000 Sep; 31(3):633-9.
 79. Small PM, Fujiwara PI. Medical Progress: Management of Tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345:189-200.
 80. Bastian I, Colebunders R. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs* 1999 Oct 58:4 633-61.
 81. Mason RJ, Schwarz MI, Hunninghake GW, et al. Pharmacological Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1999; 160(5):1771-1777.
 82. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345:517-525.
 83. Jeffrey E, Michaelson MD, Samuel M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Practical Approach for Diagnosis and Management. *Chest* 2000; 118: 788-794.
 84. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus Prednisone in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:220-225.
 85. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1172-8.
 86. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-64.
 87. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1061-9.
 88. Ziesche R, Hofbauer E, Wittman K, et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341:1264-1269. [Erratum, *N Engl J Med* 2000; 342:524].
 89. Giner J, Basualdo LV, Casán P, et al. Utilización de fármacos inhalados. Recomendaciones SEPAR.
 90. Carveth HJ, Kanner RE. Optimizing Deposition of Aerosolized Drug in the Lung: A Re-

- view. Medscape Pulmonary Medicine 3(1), 1999. © 1999 Medscape, Inc.
91. Reglamento (CE) n° 2037/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, DO n° L244 de 29.9.2000.
 92. Faurisson F, Dessanges JF, Grinfeld A, et al. Nebulizer performance: AFLM study. Association Francaise de Lutte contre la Mucoviscidiose. *Respiration*, 1995; 62 Suppl 1:13-8.
 93. Hung JC, Hambleton G, Super M. Evaluation of two commercial jet nebulizers and three compressors for the nebulisation of antibiotics. *Arch Dis Child* 1994 Oct; 71(4): 335-8.
 94. Stout SA, Derendorf H. Local treatment of respiratory infections with antibiotics. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21:322-9.
 95. McLusky I, Levison H, Gold R, et al. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: is there therapeutic effect? *J. Pediatr* 1986; 108:861-65.
 96. Smith AL, Ramsey B. Aerosol administration of antibiotics. *Respiration*, 1995; 62 Suppl 1:19-24.
 97. Cooney GF, Lum BL, Tomaselli M; et al. Absolute bioavailability and absorption characteristics of aerosolized tobramycin in adults with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol*. 1994 Mar; 34(3): 255-9.
 98. Moss RB. Administration of aerosolized antibiotics in cystic fibrosis patients. *Chest* 2001; 120:3 Suppl 107S-113S.
 99. Campbell PW, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116(3):775-88.
 100. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1740-1746.
 101. Smith AL, Ramsey BW, Hedges D, et al. Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7:265-71.
 102. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(1): 23-30
 103. Couch LA. Treatment With tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2001; 120:3 Suppl 114S-117S.
 104. Green ST, Nathawani D, Gourlay Y, et al. Nebulized colistin (polimyxin E) for AIDS-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Int-J-STD-AIDS*. 1992 Mar-Apr; 3(2):130-1.
 105. Katz SL, Ho SL, Coates AL. Nebulizer choice for inhaled colistin treatment in cystic fibrosis. *Chest* 2001; 119(1):250-5.
 106. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung Transplantation *N Engl J Med* 1999; 340 (14):1081-91.
 107. Varela A, Román A, De Lucas P, et al. Estudio y seguimiento del receptor de un trasplante pulmonar. *Recomendaciones SEPAR*.
 108. Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al. Interleukin-2-Receptor Blockade with Daclizumab to Prevent Acute Rejection in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338:161-165.
 109. Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody *N Engl J Med* 2000; 342 (9):613-9.
 110. Garrity ER Jr, Villanueva J, Bhorade SM, et al. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation* 2001; 71(6): 73-7.
 111. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. *J Heart Lung Transplant* 2001 Aug 20; 8 805-15.
 112. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, et al. Primary Graft Failure Following Lung Transplantation. *Chest* 1998; 114 (1):52-60.
 113. Sayegh MH, Turka LA. Mechanisms of Disease: The Role of T-Cell Costimulatory Activation Pathways in Transplant Rejection. *N Engl J Med* 1998; 338:1813-1821.